

A INFLUÊNCIA DO PET-CT COM FDG-18F NA DEFINIÇÃO DO VOLUME ALVO EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO

MARCELO CAVICCHIOLI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para a obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Co-Orientador: Dr. João Vitor Salvajoli

São Paulo

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Cavicchioli, Marcelo

A influência do PET-CT com FDG-18F na definição do volume alvo em tumores de cabeça e pescoço / Marcelo Cavicchioli – São Paulo, 2009.

93p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Descritores: 1. TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE PÓSITRONS. 2. NEOPLASIAS DE CABEÇA E PESCOÇO. 3. RADIOTERAPIA. 4. PLANEJAMENTO DA RADIOTERAPIA ASSISTIDA POR COMPUTADOR. 5. PET-CT. 6. FDG-18F. 7. VOLUME TUMORAL ALVO.

DEDICATÓRIA

A Jesus Cristo, o Filho do Deus Vivo

que me concedeu a oportunidade de nascer de novo.

Aos meus pais

que são a origem de tudo e que incentivaram minha caminhada.

À minha esposa Daniela

pelo amor, carinho, atenção, apoio e paciência.

“O homem não pode receber coisa alguma se do céu não lhe for concedido”.

(João 3:27)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Eduardo Nóbrega Pereira Lima pela orientação neste trabalho, pela paciência, competência, integridade e dedicação que influenciaram minha vida profissional e pessoal.

Às Dras. Ivone, Íris e às biomédicas do Setor de Medicina Nuclear, ao Dr. João Vitor Salvajoli, ao Dr. José Humberto Fregnani, aos residentes Gabriel e Marcel da Radioterapia, à epidemiologista Stela Peres, à bioestatística Milene Foschini e à Suely Francisco da Biblioteca, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

RESUMO

Cavicchioli M. **A influência do PET-CT com FDG-18F na definição do volume alvo em tumores de cabeça e pescoço.** São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A tomografia por emissão de pósitrons com FDG-18F é uma modalidade de imagem metabólica recentemente introduzida e pode ser empregada no planejamento radioterápico (PR). **Objetivo:** Avaliar o papel das imagens de fusão (CT anatômica e funcionais com PET-CT com FDG-18F no delineamento do *gross tumor volume* (GTV) em pacientes com tumores de cabeça e pescoço (TCP) submetidos ou não à radioterapia, quimioterapia e cirurgia. **Método:** Sessenta lesões de 50 pacientes foram avaliadas na região de cabeça e pescoço entre abril de 2006 e abril de 2009. Todos os pacientes realizaram PET-CT de corpo inteiro e as imagens foram submetidas à simulação de um PR. Todas as lesões foram delineadas por 1 radioterapeuta e 1 médico nuclear, sendo delineados o GTV e os linfonodos aumentados. Seis GTVs foram obtidos para cada uma das 60 lesões, 4 delas pelo médico nuclear usando o método de *threshold* baseado na intensidade máxima do SUV para delinear o GTV40%, GTV50%, GTV60% e GTV75% e 2 GTVs pelo radioterapeuta usando a informação morfológica e anatômica fundidas gerada pelo PET-CT com FDG-18F através do método visual qualitativo (MVQ) para delinear o GTVPET-CT e a informação morfológica pelas imagens de CT sozinha para delinear o GTV-CT considerado o padrão-ouro. **Resultados:** Houve correlação positiva significativa entre as medidas do GTV40% e o GTVPET-CT comparados com o GTV-CT padrão-ouro. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o GTV40% e o GTVPET-CT comparado com GTV-CT (GTV40% *versus* GTV-CT and GTVPET-CT *versus* GTV-CT com $p > 0,05$). **Conclusão:** Não houve diferença significativa no delineamento do GTV40% e do GTVPET-CT comparado com o GTV-CT padrão-ouro em pacientes com TCP submetidos ou não à radioterapia e/ou quimioterapia e/ou cirurgia.

SUMMARY

Cavicchioli M. [The influence of FDG-18F PET-CT in the definition of gross tumor volume in patients with head and neck cancer]. São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Purpose: Positron emission tomography with FDG-18F is a recently introduced metabolic scintigraphic imaging modality that can be employed in the planning of radiation therapy (RT). The aim of this study was to evaluate and standardize the role of fused images acquired with a PET-CT scanner, in delineating gross tumor volume (GTV) in patients with head and neck cancer, submitted or not to radiotherapy, chemotherapy or surgical treatment.

Method: Sixty lesions of the head and neck region from fifty patients were examined between April 2006 and April 2009. All patients underwent a whole-body PET CT scan and images were used to a simulation on planning RT. All lesions were delineated by one radiation oncologist and one nuclear physician being the gross tumor volume and the enlarged lymph nodes delineated. Six GTVs were achieved for each one of the 60 lesions, four of them obtained by the nuclear physician using the threshold method based upon on the maximum intensity of standardized uptake values (SUV) to delineate the GTV40%, GTV50%, GTV60% and GTV75%. The two remaining GTVs were obtained by the radiation oncology using the morphological and metabolic fused information provided by FDGPET-CT through visual qualitative method (VQM) to delineate the GTVPET-CT and the morphological information provided by CT images alone to delineate the GTV-CT considered the gold standard.

Results: There was a significant positive correlation between the GTV40% and GTVPET-CT measurements compared with the gold standard GTV-CT. There was not significant statistical difference between the GTV40% and GTVPET-CT compared with GTV-CT (GTV40% versus GTV-CT and GTVPET-CT versus GTV-CT with $p > 0,05$).

Conclusion: There were no significant differences in the delineation of GTV40% and GTVPET-CT compared with the gold standard GTV-CT in patients with head and neck cancer submitted or not to radiotherapy and/or chemotherapy and/or surgery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Método tomográfico ou convencional CT aplicado na linfonodomegalia cervical esquerda (sem uso de contraste)....	52
Figura 2	Método MVQ aplicado na linfonodomegalia cervical esquerda (PET com FDG-18F).....	53
Figura 3	Método metabólico automático de thresholds fixos aplicado na linfonodomegalia cervical esquerda (PET com FDG-18F).....	55
Figura 4	Gráfico da distribuição das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, 51 GTV75%, GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões.....	60
Figura 5	Distribuição das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, 52 GTV75%, GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas.....	61
Figura 6	Gráfico de dispersão da correlação entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões.....	63
Figura 7	Gráfico de dispersão da correlação entre o GTV40%, GTV50%, 49 GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Correlação da variável GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT com o GTV-CT no total das 60 lesões.....	59
Tabela 2	Correlação da variável GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT com o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas.....	59
Tabela 3	Estatística descritiva das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões.....	62
Tabela 4	Estatística descritiva das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas.....	62
Tabela 5	Comparação entre os valores do GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões.....	65
Tabela 6	Comparação entre os valores do GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas.....	65
Tabela 7	Número e porcentagem das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões.....	66
Tabela 8	Número e porcentagem das diferenças entre o GTV40%, GTV50%,GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas, segundo direção do volume.....	66

Tabela 9	Valores do GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT, GTV-CT e SUV máximo obtidos do total das 60 lesões tratadas e não tratadas.....	69
Tabela 10	Valores do GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT, GTV-CT e SUV máximo obtidos das 20 lesões não tratadas.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS

FDG-18F	¹⁸ F-2-Fluoro2-Deoxiglicose
CBA	Contorno Biológico Anatômico
CEC	Carcinoma Espinocelular
CT	Tomografia Computadorizada
CTV	<i>Clinical Tumor Volume</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation</i>
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
MVQ	Método Visual Qualitativo
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PR	Planejamento Radioterápico
PTV	Planning Target Volume
QTX	Quimioterapia
RC-3D	Radioterapia Conformada Tridimensional
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RTX	Radioterapia
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
TCP	Tumores de Cabeça e Pescoço
UNITS	and Measurements
VBA	Volume Biológico Anatômico

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia dos tumores de cabeça e pescoço.....	1
1.2	Histologia dos tumores de cabeça e pescoço	2
1.3	Estadio dos tumores de cabeça e pescoço	2
1.4	Radioterapia nos tumores de cabeça e pescoço.....	4
1.4.1	Objetivos da radioterapia e planejamento radioterápico.....	4
1.4.2	Indicações	5
1.4.3	Conceitos.....	6
1.4.4	Complicações	8
1.4.5	Conceitos.....	10
1.4.6	Planejamento Radioterápico.....	11
1.5	Avanços tecnológicos no planejamento radioterápico.....	15
1.5.1	Metodologia anatômica.....	15
1.5.2	Metodologia metabólica.....	17
1.5.3	Metodologia anatômica associada a metabólica	20
1.5.4	PET e PET-CT com FDG-18F no delineamento do volume tumoral alvo.....	24
1.5.5	Metodologias comumente empregadas para delineamento dos volumes-alvo com PET e PET-CT com FDG-18F	26
1.6	Resultados da metodologia metabólica aplicada no planejamento radioterápico.....	42
1.7	Momento atual.....	45
2	OBJETIVO	47
2.1	Objetivo Geral.....	47
2.2	Objetivo Específico.....	47
3	MATERIAIS E METODOLOGIA	48
3.1	Desenho do estudo	48

3.2	População do estudo	48
3.3	Critérios de inclusão e exclusão	49
3.4	Abordagem experimental e análise estatística	50
3.5	Aspectos Éticos	57
4	RESULTADOS.....	58
5	DISCUSSÃO	73
6	CONCLUSÃO	77
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DOS TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO

Os tumores de cabeça e pescoço (TCP) ocorrem com mais frequência após a quarta década de vida, apresentando maior incidência no sexo masculino (PEREZ 1999).

A estimativa de incidência de TCP no Brasil no ano de 2008 é de 14 mil casos (Ministério da Saúde 2007). A diferença entre homens e mulheres vem diminuindo, provavelmente devido ao hábito do tabagismo ter crescido muito no sexo feminino, e sua incidência muito pouco mudou recentemente (PEREZ 1999).

A etiologia dos TCP não está totalmente estabelecida, porém, múltiplos fatores podem estar presentes num mesmo paciente, provavelmente devido ao grande número de fatores externos que se associam ao seu surgimento (WINN et al. 1991).

Dentre os principais encontram-se o tabagismo, o etilismo, a exposição viral (incluindo-se o vírus de Epstein Barr), a exposição ocupacional, o déficit nutricional, a higiene oral precária bem como as alterações genéticas. Cerca de 95% das neoplasias da cavidade oral ocorrem após os 40 anos de idade (WINN et al. 1991).

1.2 HISTOLOGIA DOS TCP

O subtipo histológico predominante nos TCP é o carcinoma espinocelular (CEC), subclassificado em dois grupos: os queratinizados e os não-queratinizados. A classificação histopatológica utilizada é a de Broders, a qual divide os tumores em três graus de diferenciação tecidual; sendo o grau 1 o bem diferenciado, o grau 2 o moderadamente diferenciado e o grau 3 o pouco diferenciado (MACKAY e ORDONEZ 1982).

Algumas publicações utilizam ainda a subclassificação grau 4 para os tumores indiferenciados (BANSBERG et al. 1989).

Outros tumores que podem ocorrer na região de cabeça e pescoço são os derivados do epitélio glandular, os de origem odontogênica, os de tecido linfático, e os de tecidos moles e ossos. A nomenclatura é a utilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Anonymous 1988).

1.3 ESTADIO DOS TCP

O estadio das lesões continua a ser clínico, porém atualmente podem ser adicionadas as possibilidades de estimativa da extensão da doença por exames de imagem.

A ressonância nuclear magnética (RNM) parece oferecer certa vantagem sobre a tomografia computadorizada (CT) na detecção, localização e diferenciação entre tumor primário e linfonodos (Anonymous 1988).

Utiliza-se para o estadiamento dos TCE o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer - UICC (SOBIN e WITTEKIND 2004). As definições básicas adotadas são as seguintes:

Classificação clínica TNM:

- Tx – tumor primário não pode ser avaliado;
- T0 – sem evidência de tumor primário;
- Tis – carcinoma *in situ*
- T1 a T4 – de acordo com diâmetro e extensão local

T1: até 2 cm no seu maior diâmetro;

T2: entre 2 e 4 cm;

T3: maior que 4 cm no seu maior diâmetro;

T4: tumor com invasão de estruturas adjacentes como músculos e ossos e com subdivisões T1a, T1b, etc;

- Nx – linfonodos regionais não podem ser avaliados;
- N0 – sem evidências de metástases regionais;
- N1 a N3 – de acordo com o envolvimento de linfonodos

regionais segundo lateralidade e tamanho, com subdivisões N2a, N2b, etc;

- Mx – metástases à distância não podem ser avaliadas;
- M0 – ausência de metástases à distância;
- M1 – presença de metástases à distância;

Estadio Clínico (EC) – grupamentos segundo a progressiva disseminação TNM.

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVa	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
Estadio IVb	Qualquer T	N3	M0
Estadio IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1

1.4 RADIOTERAPIA E PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO NOS TCP

1.4.1 Histórico

O emprego desta modalidade data de 29 de janeiro de 1896, quando Emil H. Grubbé tratou com finalidade terapêutica a primeira paciente com um volumoso câncer de mama. Posteriormente, utilizou-se uma combinação de raios X e de rádio no tratamento de TCP, carcinomas gástricos e tumores de pele, e em 1922, surgiram evidências de cura do câncer de laringe (PEREZ 1999).

1.4.2 Objetivos

O principal objetivo da radioterapia (RTX) é administrar doses de radiação a um volume definido do tumor, com mínimo dano aos tecidos normais adjacentes, podendo resultar na erradicação do tumor ou em melhor qualidade de vida, reduzindo ou evitando as possíveis complicações decorrentes da presença e do crescimento do tumor e provocando a palição de sintomas como o sangramento, a dor, a obstrução ou a compressão neurológica resultando no aumento das taxas de sobrevida (PEREZ 1999).

Os TCP iniciais são altamente curáveis por cirurgia ou RTX, e a escolha do tratamento é feita objetivando-se a obtenção do melhor resultado estético e funcional.

Alguns casos avançados não são passíveis de tratamento cirúrgico, restando a RTX como única opção terapêutica radical (MILLION e CASSISI 1994).

Nos tumores avançados, qualquer uma das duas modalidades isoladas oferecem baixas taxas de controle local e a combinação das duas deve ser sempre considerada. Nas últimas duas décadas, porém, observou-se um crescimento da associação da quimioterapia (QTX) e da RTX, sendo a primeira com finalidade potencializadora da ação da segunda ou em protocolos de preservação de órgãos (STUPP et al. 1994).

Estima-se que 50% dos pacientes oncológicos serão beneficiados pela RTX durante o curso de suas vidas (BERNIER et al. 2004).

Estudos clínicos retrospectivos e prospectivos têm demonstrado com evidência substancial, a eficácia da RTX isolada como modalidade de tratamento em oncologia ou combinada com outras opções como cirurgia, QTX e mais recentemente, agentes alvo biológicos (BERNIER et al. 2004; GREGÓIRE et al. 2007).

A RXT é amplamente empregada no tratamento dos TCP, seja como terapia primária, adjuvante à cirurgia ou de forma paliativa associada ou não à QTX (COOPER et al. 1995).

1.4.3 Indicações

A indicação de RTX nos TCP depende da localização e extensão da lesão primária, e está particularizada para cada sítio a seguir (PELLIZZON 2006):

a) Nos tumores da cavidade oral:

- 1) lábios: reservada para tumores que acometem a comissura labial ou lesões pequenas do lábio superior e RTX pós-operatória quando as margens cirúrgicas são comprometidas ou existe invasão perineural;
- 2) mucosa jugal: lesões com invasão da comissura labial e RTX pós operatória nas lesões T3 e T4;
- 3) língua: para lesões que requerem margem cirúrgica maior que 2 cm (devido a preservação da fala e deglutição), e da região linfonodal cervical (exceto para lesões pequenas e superficiais);
- 4) assoalho da boca: tumores T4 em associação com cirurgia e RTX pré-operatória com acometimento linfonodal fixo ou maior que 5 cm;

- 5) gengiva: lesões superficiais de gengiva superior que acometem o palato duro ou mole e RTX pós-operatória em lesões mais avançadas com destruição óssea e linfonodos positivos;
- 6) trígono retromolar: lesões superficiais T1 e T2 (tratamento de escolha) e RTX pós-operatória em T3 e T4;
- 7) palato mole e palato duro: lesões com margens cirúrgicas comprometidas e/ou nos linfonodos cervicais comprometidos.

b) Nos tumores das glândulas salivares: de baixo grau quando existe risco de déficit estético significativo, margens de ressecção comprometidas ou múltiplas recidivas, nos tumores de alto grau quando existe recidiva local, invasão vascular, linfática ou perineural e drenagem linfática homolateral quando houver comprometimento linfonodal ou quando tratar-se de tumores de alto grau.

c) Nos tumores da hipofaringe: em tumores exofíticos, RTX pré-operatória quando associada a protocolos de preservação de órgãos e RTX pós operatória.

d) Nos tumores da orofaringe: RTX pós-operatória nos EC iniciais quando há comprometimento das margens, invasão linfática, perineural, vascular e tumores de alto grau e tumores T3, T4 ou EC III e IV associada a cirurgia.

e) Nos tumores da nasofaringe: RTX é o tratamento de escolha.

f) Nos tumores de laringe: nos tumores supra-glote T1 e T2 e RTX pós operatória para margens comprometidas, invasão neural, vascular e

comprometimento linfonodal e RTX pós-operatória nas lesões T3 e T4. Nos tumores da glote e subglote a RTX é exclusiva nas lesões T1 e T2 e nas lesões T3 e T4 nos EC III e IV quando submetidos a protocolos de preservação de órgãos e associada a QTX nos pacientes candidatos a laringectomia total.

g) Nos tumores de seios da face e cavidades paranasais: em lesões T3 e T4, RTX exclusiva no leito tumoral, região adjacente e linfonodos comprometidos além de cadeia linfonodal tratada profilaticamente e RTX pós operatória nos tumores residuais, região adjacente e leito tumoral com invasão dos tecidos moles ou extensão extracapsular linfonodal além da cadeia linfonodal tratada profilaticamente.

h) Nos tumores de tireóide: RTX pós-operatória nas massas tumorais residuais ou esvaziamentos cervicais incompletos.

i) Nos tumores de paratireóides: RTX pós operatória para doença metastática ainda em estudo.

1.4.4 Complicações

As morbidades da RTX são geralmente amplificadas pela adjuvância da QTX, especialmente no contexto dos TCP locoregionais avançados, contribuindo para ajustamentos ou até mesmo a interrupção do tratamento radioterápico (AL SARRAF et al. 1998).

As complicações orais são variáveis e dependem da área e da região irradiadas, da quantidade de radiação absorvida e da resposta individual de cada paciente (SCHWEIGER 1987).

Os efeitos agudos adversos incluem mucosite, xerostomia e alteração do paladar, já os tardios incluem redução da microvascularização, fibrose muscular, cáries, doença periodontal progressiva e osteoradionecrose (SONIS et al. 1978; SCHWEIGER 1987; COOPER et al. 1995).

Dentre estas complicações induzidas pela RTX em TCP, a xerostomia é uma das mais freqüentes, caracterizada pelo ressecamento das mucosas acompanhado de intenso desconforto e relatada, quando permanente, como a maior causa de diminuição de qualidade de vida pós RTX (FRANZEN et al. 1992; COOPER et al. 1995).

É detectada nas primeiras semanas de RTX com dose total entre 10-20 Gy e tem como conseqüência a exposição do paciente a riscos constantes de infecções orais como candidose e mucosite, aumento do risco de cáries, doença periodontal e osteonecrose da mandíbula, bem como alteração na fala, paladar, mastigação e deglutição (SONIS et al. 1978; EISBRUCH et al. 1996; JENSEN et al. 2003).

Por estas razões, as complicações orais devem ser prevenidas ou reduzidas ao mínimo (EPSTEIN e STEVENSON-MOORE 2001).

Além da implementação do hiperfracionamento, aceleração fracionada, radioterapia conformada tridimensional (RC-3D), a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) nos TCP pode ser uma ferramenta promissora na tentativa de reduzir os efeitos colaterais deletérios (VISSINK et al. 2003).

1.4.5 Conceitos

Para se alcançarem os objetivos terapêuticos e/ou paliativos, a RTX emprega de forma rotineira os seguintes conceitos recomendados pela Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação (ICRU 50/62. 1993, 1999) para a parametrização dos delineamentos do planejamento radioterápico (PR):

Gross Tumor Volume (GTV):

É usualmente definido como o volume tumoral clinicamente evidente e visível nos estudos de imagens, como CT ou a RNM, e representa a área de maior concentração de células tumorais.

Clinical Tumor Volume (CTV):

O volume tumoral clínico (CTV) incorpora o volume obtido pelo GTV e adenda toda e qualquer doença microscópica presente, ou seja, aquela detectada apenas através da avaliação anátomo-patológica e varia segundo o comportamento tumoral.

Planning Target Volume (PTV):

O volume-alvo do planejamento (PTV) adenda ao CTV as informações clínicas que permitem os ajustes das incertezas, das tolerâncias do equipamento de tratamento e das movimentações do paciente como a respiração, deglutição, peristaltismo e a pressão de outros órgãos.

Diferentemente do GTV e do CTV, o PTV é um conceito geométrico, fixo no espaço e não no paciente. Isto implica que o GTV e o CTV podem mover-se dentro de um PTV estacionário. Grandes variações no

posicionamento, ou movimentação do paciente, podem levar a uma cobertura inadequada do GTV/CTV pelo PTV.

1.4.6 Planejamento Radioterápico

Esta parametrização permitiu o estudo sistemático da distribuição de dose de radiação nos tecidos aumentando-se assim as probabilidades de sucesso terapêutico. Entretanto, as incertezas da real extensão espacial do tumor e seus limites com os órgãos sadios, associados à falta de ferramentas precisas para arranjos dos feixes de radiação, levaram a uma RTX externa envolvendo ampla margem de segurança e grande quantidade de tecidos normais irradiados, com conseqüente morbidade (EISBRUCH et al. 2001; LEE et al. 2002).

Até o advento de métodos de imagens seccionais, como a CT e a RNM, o tamanho e a forma de lesões profundas eram de difícil visualização sem a intervenção cirúrgica. Assim, os campos de tratamento da radioterapia convencional (RTX-2D) tinham ainda de incluir uma margem importante para garantir a cobertura completa do tumor (CHIANG 2006).

Sem uma eficaz plataforma e programa de computação, a determinação da área de tratamento radioterápico (campo de tratamento radioterápico) era igualmente mais simples, com distribuição de doses calculada ao longo de um único contorno do paciente, em vez de em todo o volume irradiado. Estruturas sensíveis à radiação eram freqüentemente incluídas nos campos de tratamento, limitando a possibilidade de incremento

da dose tumoral e excedendo as tolerâncias dos tecidos normais (CHIANG 2006).

Com o advento da RC-3D, que é baseada no uso extensivo de técnicas imaginológicas médicas modernas associadas a programa de computação dosimétrico eficiente e métodos acurados para posicionamento do paciente, com verificação rigorosa e controle de qualidade dos procedimentos, obteve-se aumento do controle do tumor, por meio do incremento da dose tumoral, reduzindo concomitantemente a morbidade e poupando-se tecidos saudáveis.

Para que isso fosse alcançado, foi necessária a visualização aprimorada do tumor e das áreas adjacentes e um método de simulação que permitisse projetar os campos de tratamento para cobrir o alvo com minimização da irradiação de estruturas críticas em torno desse alvo (CHIANG 2006).

Finalmente, o PR computadorizado teve como objetivo calcular com a melhor acurácia possível a dose através de todo o volume irradiado do paciente, tendo em conta a forma do campo a ser irradiado e o posicionamento dos dispositivos de modificação dos feixes usados, para se obter uma dose conformada e homogênea no volume-alvo. Essa idéia de dar forma aos campos de radiação, para conformar somente o volume-alvo, foi referida como “planejamento alvo-dirigido” e é a diferença primária entre a RC-3D e a RTX-2D (CHIANG 2006).

À custa de uma logística de tratamento mais complexa, a RC-3D permite melhor adaptação da distribuição dosimétrica para o volume tumoral,

redução da exposição de órgãos saudáveis e, a longo prazo, maior dose de irradiação tumoral (EMAMI et al. 1991a e b; ARMSTRONG et al. 1993, 1995).

A RC-3D tem sido utilizada rotineiramente para pacientes com doenças localizadas potencialmente curáveis ou locoregionais avançadas, incluindo os portadores de TCP.

A disponibilidade da informação dosimétrica complexa permite o uso rotineiro da análise dos histogramas dose-volume para determinar a dose distribuída a volumes de tecidos tumoral alvo e normais (CHIANG 2006).

Entretanto, um dos problemas mais difíceis de solucionar no contexto do PR é a definição volumétrica dos alvos (ARMSTRONG 1998; ANTOLAK e ROSEN 1999; BECKENDORF et al. 2000).

A alta precisão dessa técnica radioterápica exige abordagem rigorosa e qualificada (PEREZ 1977; PEREZ et al. 1982).

Regras metodológicas devem ser estabelecidas para definição volumétrica dos alvos, levando-se em conta as dificuldades para delinear o volume macroscópico do alvo e o seu envolvimento microscópico (ARMSTRONG 1998; EKBERG et al. 1998; JAFFRAY et al. 1999; GIRAUD et al. 2000).

A aquisição dos dados da imagem digital representa a primeira fase da preparação para a RC-3D dos TCP.

Esta etapa precede a detecção e o delineamento corte por corte do GTV e dos órgãos em risco. As reconstruções tridimensionais são realizadas com base nesses contornos, e a simulação virtual é baseada em todos os

dados anatômicos que levam à definição de vários campos de irradiação (CHIANG 2006).

Na ausência de clara definição do GTV para determinada patologia, os GTVs são estimados empiricamente, acarretando riscos de se subestimar a dosagem radioterápica adequada, ou superestimá-la em detrimento dos tecidos são circunvizinhos (CHIANG 2006).

Todo PR requer que os tumores sejam delineados com auxílio do exame físico e exames de imagem, com a consequente definição do GTV. Áreas do GTV são comumente expandidas em 0,5 a 1,5 cm nas três dimensões para cobrir a extensão microscópica da doença (CTV) e os erros de posicionamento (*set up*) para definir o PTV; portanto, qualquer mudança no GTV delineado amplifica grandemente o volume que recebe altas doses de radiação (PEREZ 1999).

Devido aos TCP estarem próximos aos tecidos normais que apresentam baixa tolerância à radiação comparativamente aos tumores, é essencial definir os volumes que sejam simultaneamente seguros e suficientes para a distribuição da dose tumoricida (PEREZ 1999).

Dependendo do sítio primário, as consequências da inadequada cobertura com altas doses de radiação podem dramaticamente aumentar a propensão para recorrências locoregionais e à distância, fatores que diretamente afetam a sobrevida (PEREZ 1999).

Uma vez que a persistência linfonodal e recorrências predizem a formação de metástases à distância e portanto a sobrevida global, uma

cobertura adequada do GTV é essencial para o tratamento dos TCP (GREGÓIRE et al. 2007).

A sensibilidade de modalidades anatômicas para detecção do sítio primário em TCP é menor que a ideal, com 50 a 95% para a CT e 68 a 92% para a RNM. Embora grandes áreas linfonodais e áreas extensas do sítio primário sejam alvos para altas doses de irradiação, é necessário uma modalidade mais sensível e específica para detecção de acometimento de linfonodos de tamanho intermediário (AHN e GARB 2008).

A sensibilidade da CT para metástases linfonodais é 65 a 95%, e a da RNM de 35 a 90%. Para ambas as modalidades, a especificidade é uma função do tamanho do tumor primário, bem como de qualquer linfonodo suspeito, e está em torno de 60 a 90% (AHN e GARB 2008).

Atualmente não há nenhuma modalidade de imagem exclusivamente anatômica que apresente alta sensibilidade e especificidade para massas tumorais em sítios de TCP (AHN e GARB 2008).

1.5 AVANÇOS TECNOLÓGICOS NO PR

1.5.1 Metodologia anatômica

A partir da metade do século passado, os radioterapeutas têm progressivamente utilizado campos cada vez menores com mais altas doses. Esta tendência têm sido adotada e permitida pela melhora na definição do volume tumoral alvo e a distribuição das doses (MAH e CHEN 2008).

A CT foi a primeira inovação na definição do volume tumoral alvo, através da qual os radioterapeutas foram capazes de ver anatomicamente os tecidos moles que estavam irradiando; o desenvolvimento da tomografia computadorizada tridimensional (CT-3D) para PR nos anos 80, levou a significativas melhorias na preservação de estruturas normais.

Mais recentemente, o PR com IMRT permitiu esculpir a dosimetria tridimensional dentro do volume tumoral alvo e suas adjacências (MAH e CHEN 2008).

Apesar das inovações tecnológicas permitirem à RTX obter um melhor controle loco-regional associado a menor morbidade, principalmente após a implementação da RC-3D e introdução da IMRT devido à melhor definição do campo de tratamento, a seleção e delineamento do volume tumoral alvo permanece largamente sendo determinado por modalidades de imagem puramente anatômicas como a CT (muito mais utilizada) e a RNM (ambas fundamentadas em alterações morfológicas para detectar áreas de infiltração tumoral) (MORAN et al. 2005; GREGÓIRE et al. 2007).

Tais metodologias apresentam limitações de resolução para definir a extensão tumoral e estruturas em partes moles normais adjacentes, como no caso da CT (GREGÓIRE et al. 2007).

Este fato determina variações intra e inter-observadores no delineamento do GTV, superestimando ou subestimando o volume tumoral viável, principalmente nos TCP (RASCH et al. 2005; STEENBAKKERS et al. 2004; DAISNE et al. 2004; GEETS et al. 2005).

As imagens obtidas na CT são degradadas pela presença de estruturas metálicas tais como próteses dentais, limitando o desempenho da modalidade na avaliação de tumores de cavidade oral e orofaringe e por outro lado, estruturas já anatomicamente alteradas por cirurgias, RTX, ou outras formas de tratamento, permanecem suspeitas à CT ou RNM mesmo sendo apenas tecidos cicatriciais (tumores não-viáveis) (CAZZANIGA et al. 1998; FIORINO et al. 1998; HERMANS et al. 1998; TAI et al. 1998; YAMAMOTO et al. 1999; CALDWELL et al. 2001; HURKMANS et al. 2001; VAN DE STEENE et al. 2002; WEISS et al. 2003).

Embora estas modalidades de imagem permitam avaliação de detalhes anatômicos, suas limitações incluem dificuldade na identificação de pequenos depósitos tumorais ou metástases em linfonodos de tamanho habitual e caracterização de linfonodos secundários inflamatórios aumentados. A severidade destas limitações torna-se mais aparente num pescoço cirurgicamente tratado ou previamente irradiado (HERON et al. 2004).

1.5.2 Metodologia metabólica

Em 2000, HANAHAN e WEINBERG publicaram um artigo intitulado "*The hallmarks of cancer*" ou "As características do câncer". Estas características foram definidas como potencial replicativo ilimitado, auto-suficiência na sinalização de crescimento, perda da sensibilidade à sinalização de controle de crescimento, angiogênese sustentada, invasão tecidual, metástases e evasão dos mecanismos de apoptose.

Uma anormalidade metabólica do câncer tal como a supra-regulação da glicólise aeróbica, é provavelmente a única descoberta que, de longe, tem tido um impacto óbvio e duradouro na prática clínica na forma das imagens da tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F -2-Fluoro-2-deoxiglicose (PET com FDG-18F) para a detecção, estadiamento, avaliação de resposta e PR (HANAHAN e WEINBERG 2000).

O PET com FDG-18F é uma ferramenta com utilidade comprovada no diagnóstico e seguimento de neoplasias malignas (PHELPS 2000; JUWEID e CHESON 2006).

É um método de imagem não-invasivo, qualitativo e quantitativo e que permite visualizar processos bioquímicos, fisiológicos e biológicos *in vivo* (PHELPS 2000; JUWEID e CHESON 2006).

Baseia-se no fato das células malignas apresentarem aumento da concentração e do metabolismo da glicose em comparação com as células normais (PHELPS 2000; JUWEID e CHESON 2006).

O FDG é uma molécula análoga da glicose que é transportada para o interior da célula mas, diferentemente da glicose, após sofrer fosforilação pela hexoquinase, não segue a via glicolítica normal, permanecendo retida dentro da célula como FDG-6-fosfato e com defosforilação subsequente ocorrendo lentamente (HONG et al. 2003).

A molécula é marcada com o isótopo radioativo ^{18}F Flúor possibilitando, então, através do PET, a detecção de células tumorais com aumento do metabolismo de glicose e da concentração do FDG (PHELPS 2000).

O *standardized uptake value* (SUV) é o parâmetro quantitativo capaz de estimar a intensidade metabólica da lesão no PET com FDG-18F. Quanto maior o SUV de determinada região, maior a utilização da glicose e mais metabolicamente ativa. Este parâmetro leva em consideração o peso e a altura do paciente, a dose injetada e o tempo de aquisição do estudo (PHELPS 2000).

Neste método, lesões neoplásicas apresentam maior ritmo de crescimento celular e, portanto, maior consumo de glicose enquanto lesões cicatriciais não possuem tumor viável e, portanto, não apresentam metabolismo aumentado de glicose; podendo-se, então, considerar a possibilidade de utilização destes dados para planejar a RTX (PHELPS 2000).

É considerado o método de imagem molecular mais sensível e mais específico para estadiamento de tumores com elevado metabolismo glicolítico (PRICE e JONES 2005).

Aplicado na clínica, o PET pode ser útil além do estadiamento tumoral, na predição de resposta tumoral, na seleção e delineamento do volume alvo em RTX e na avaliação de resposta tumoral e/ou recorrência precoce (ROHREN et al. 2004).

O PET com FDG-18F tem acurácia superior no estadiamento dos TCP e pode também distinguir recorrência ou persistência tumoral ativa de efeitos pós terapêuticos (LAUBENBACHER et al. 1995; ADAMS et al. 1998; FABER et al. 1999; DI MARTINO et al. 2000).

O PET com FDG-18F tem sido considerado como uma modalidade de tratamento custo-efetivo em pacientes portadores de TCP por causa da informação adicional de doença subclínica e oculta, que pode afetar as estratégias de tratamento e PR (HERON et al. 2004).

A maior limitação do PET com FDG-18F, entretanto, está na falta de correlação anatômica precisa das anormalidades metabólicas, que pode impedir seu desempenho no PR, em especial nos TCP (HERON et al. 2004).

Outra limitação do PET com FDG-18F principalmente nos TCP, inclui captação fisiológica do FDG por tecidos normais como cordas vocais, glândulas parótidas, submandibulares, músculos, gordura marrom e tecido linfóide, além de tecidos recentemente irradiados, podendo gerar confusão na interpretação (HERON et al. 2004).

1.5.3 Metodologia anatômica associada a metabólica

A partir de 2001, o desenvolvimento híbrido de aparelhos de CT e PET permitiu a formação de imagens anatômicas e funcionais combinadas, permitindo a caracterização tecidual bem como a avaliação mais exata da localização e extensão do tecido tumoral num único processamento de imagens, com impacto no tratamento em 18% dos pacientes (KLUETZ et al. 2000).

Certamente o PET-CT melhorou ambas sensibilidade e especificidade das imagens clínicas. Atualmente o PET-CT representa o método de mais rápido crescimento dentro de toda a área da imagenologia médica, com muitas aplicações na diferenciação de tumores malignos e benignos, estadio

tumoral, avaliação de respostas terapêuticas tumorais, detecção de recorrências e PR (GUHA et al. 2008).

Embora investigadores pioneiros estejam acumulando experiências e compilando dados, avaliações preliminares destas informações têm mostrado uma modificação no estadio e no volume alvo tumoral (aproximadamente em um terço dos pacientes) e na distribuição de doses (25 a 30% dos casos) com a adição das imagens do PET à CT (GUHA et al. 2008).

Apesar da variabilidade inter e intra-observadores no delineamento tumoral ser conhecido como um fator que pode afetar o PR, a introdução das imagens PET permitiram um decréscimo desta variabilidade (CALDWELL et al. 2001; WEISS e HESS 2003; STEENBAKKERS et al. 2006).

AHN e GARB (2008) demonstraram a importância da incorporação de doença linfonodal não relatada na CT em TCP, e MACAPINLAC (2008) mostrou redução do volume tumoral no PR em pacientes portadores de câncer pulmonar não-pequenas células causada por áreas de atelectasias não-ativas que apareciam como volumes a serem delineados com a CT sozinho (AHN e GARB 2008; MACAPINLAC 2008).

AHN e GARB (2008), SCHODER (2008), e MACAPINLAC (2008) mostraram o efeito significativo das imagens funcionais com FDG-18F na mudança de volume tumoral alvo e das doses terapêuticas no PR, em áreas previamente consideradas apenas como doença microscópica ou subclínica. Parece razoável estimar que entre 55% e 60% dos pacientes submetidos a imagens funcionais com FDG-18F para PR têm mudanças potenciais no

delineamento dos volumes tumorais alvos e/ou nos parâmetros de distribuição de doses (BOURLAND et al. 2003; ERASMUS et al. 2006; KIM et al. 2007a e b; KLOPP et al. 2007; ERASMUS et al. 2007; PODOLOFF e MACAPINLAC 2007; JE et al. 2007; AHN e GARB 2008; YANG et al. 2008; MACAPINLAC 2008; SCHODER 2008).

A partir de 2000, a expressão denominada “volume alvo biológico” passou a ser definida para caracterizar o uso das imagens metabólicas que delinham o volume tumoral alvo definido pelo PET com FDG-18F (LING et al. 2000).

O uso do PET em geral e em particular do PET-CT com FDG-18F com propósitos no PR tem ganho importância por um número cada vez maior de radioterapeutas acreditarem que a seleção e delineamento do volume alvo não pode ser realizado de forma adequada sem o uso do PET com FDG-18F (GREGÓIRE et al. 2006).

O PR baseado no PET-CT com FDG-18F é mais sensível na identificação de doença fora do volume-alvo da CT e poderia dar embasamento para melhorar o controle local. Ao invés de resultar na expansão do PTV, a informação adicional gerada pelo PET poderia realmente resultar num menor PTV melhorando a localização do CTV (HERON et al. 2004).

O resultado da melhora na precisão e acurácia podem ser potencialmente usados para melhorar o PR nos TCP por direcionar a radiação terapêutica mais especificamente para áreas de extensão tumoral (HERON et al. 2004).

A taxa de falso negativo existe no estudo metabólico com PET, porém é geralmente menor que o observado na CT (HERON et al. 2004).

Devido a sua alta especificidade (90-96%) no sítio primário e alta sensibilidade (85-90%) e especificidade (70-95%) em linfonodos cervicais, a utilidade do PET em diagnosticar sítios de massas linfonodais em TCP diagnosticados clinicamente bem como em carcinomas que se manifestam no pescoço com sítio primário desconhecido está largamente reconhecido (CONTI et al. 1996; DI MARTINO et al. 2000; JOHANSEN et al. 2002).

Os TCP requerem discriminação precisa das recorrências loco-regionais dos processos inflamatórios após RTX ou cicatriz cirúrgica.

Esta tarefa é desafiadora por causa da presença de significativo e persistente edema após tratamento, apesar da presença de malignidade ativa, principalmente em câncer de laringe. As biópsias estão associadas a alta morbidade. O trauma de múltiplos procedimentos invasivos nos tecidos fortemente irradiados podem levar a radionecrose ou infecção superimposta e dificuldade de cura (ISRAEL e KUTEN 2007).

Os benefícios potenciais das informações adicionais do PET-CT no PR para o cálculo do algoritmo do campo a ser irradiado, podem ser: (GREGÓIRE et al. 2007).

a) melhorar a determinação do campo de terapia potencialmente reduzindo os riscos de se superestimar ou subestimar o volume a ser irradiado e minimizar a dose de radiação;

b) permitir “*dose painting*”: otimizar distribuição de dose baseada nas diferenças de comportamento metabólico intratumoral (porções tumorais

com maiores valores de SUV receberiam maiores incrementos de dose) através da técnica de IMRT.

c) permitir replanejamento radioterápico com adequação da distribuição de dose ao longo do tratamento em tumores que apresentam resposta evidenciada pela redução das suas dimensões e atividade metabólica.

Em outras palavras, tal modificação no PR potencialmente permitiria hipofracionamento da dose de radiação a ser administrada com aumento do controle tumoral, sobrevida e qualidade de vida, aumento da complacência do paciente, aumento do número de pacientes tratados e diminuição da toxicidade e custos sociais (GREGÓIRE et al. 2006).

Embora o uso do PET para o delineamento do tumor primário esteja se tornando cada vez mais conhecido, a determinação acurada do volume e contorno do tumor obtidos com as imagens de PET permanece um desafio e um assunto de resolução incompleta (GREGÓIRE et al. 2006).

1.5.4 PET e PET-CT com FDG-18F no delineamento do volume tumoral alvo

Apesar da larga aceitação do PET-CT pelos radioterapeutas, a real integração das imagens PET no processo de delineamento do volume tumoral alvo tem sido problemático.

A baixa resolução e a pobreza na definição das bordas tumorais inerentes às imagens PET introduzem incertezas, compostas não apenas pela variação e heterogeneidade na atividade metabólica da lesão mas

também por efeitos da intensidade do mostrador da janela que podem artificialmente alterar o tamanho da lesão.

A tarefa de delinear o PR numa estação radioterápica é adicionalmente complicada pela inabilidade do *software* de planejamento não mostrar informações de SUV, porque *voxels* da atividade PET são convertidos em níveis de intensidade.

Em uma tentativa de contornar este problema, vários autores aconselharam métodos para automatizar e padronizar as imagens PET por vários métodos de *threshold* [uma porcentagem do valor metabólico mais alto (% do SUV máximo da lesão)].

A motivação para a realização deste estudo teve como base toda a problemática mencionada acima, exacerbada ainda mais na nossa instituição pelo desejo dos radioterapeutas de contar com a informação metabólica principalmente para contribuir no PR nos casos de TCP após manipulações terapêuticas envolvendo procedimentos cirúrgicos, RTX e QTX pregressas, e altos índices de suspeitas de recidivas.

Entretanto, mesmo contando com a informação metabólica, os radioterapeutas da nossa instituição continuavam a ter dificuldades para obter o PR pela limitação do *software* de planejamento na conversão de SUV em contagens e sua posterior manipulação no mostrador de janela e ainda pela dificuldade em interpretar as imagens fundidas.

Apesar da presença de médicos nucleares auxiliando no delineamento dos volumes-alvo no PR, a necessidade dos radioterapeutas de PRs cada vez mais rápidos e práticos, serviu de incentivo para tentar

determinar se a incorporação da informação metabólica nestes casos da prática cotidiana era essencial e em sendo, o que poderia ser feito para nortear o PR.

Muitas publicações têm mostrado diferentes formas de incorporar as informações do PET-CT com FDG-18F no PR.

Embora o mesmo tenha um papel distinto no processo de estadiamento, as imagens PET constituíram numa nova modalidade para delinear volumes-alvo em RTX e vários *guidelines* com diversas metodologias têm sido propostos.

1.5.5 Metodologias comumente empregadas para delimitação dos volumes-alvo com PET e PET-CT com FDG-18F.

Os métodos comumente empregados para delimitação de volumes-alvo empregando PET e PET-CT com FDG-18F são:

- (a) Método visual qualitativo (MVQ) (VANUYTESEL et al. 2000);
- (b) Método de *threshold* fixo estimando $GTV=40\%$ do SUV máximo ($GTV_{PET40\%}$) (ERDI et al. 1997);
- (c) *Gross Tumor Volume* (GTV) = 2,5 unidades de SUV (SCHODER et al. 2003),
- (d) Método de delimitação baseado em *thresholds* fixos (PAULINO et al. 2004);
- (e) Método de delimitação baseado em *threshold* adaptativo (DAISNE et al. 2003; BLACK et al. 2004);
- (f) Método de delimitação baseado em gradiente (GEETS et al. 2007);

(g) Outros métodos de delineamento desenvolvidos (HONG et al. 2007; (ASHAMALLA et al. 2007).

(a) Método Visual Qualitativo (MVQ) (VANUYTESEL et al. 2000):

O MVQ foi extensivamente usado nas tentativas precoces de incorporar a informação PET no processo de PR (VANUYTESEL et al. 2000; MUTIC et al. 2002; MAH et al. 2002; CIERNIK et al. 2003; GRILLS et al. 2003; LEE et al. 2004; VAN DER WEL et al. 2005).

Este método mais simples e mais fácil consiste na interpretação visual das imagens de PET e definição do contorno tumoral por um médico nuclear experiente ou um radioterapeuta ou usando a experiência combinada de ambos (GREGÓIRE et al. 2006). Entretanto, este método que foi aplicado em dois estudos, parece ser altamente discutível (ANZAI et al. 1999; GRONROOS et al. 2004).

Primeiro, o nível limiar da imagem do PET, que depende do mostrador de janela, influencia fortemente a avaliação visual dos contornos tumorais. Além disso, o delineamento visual dos objetos é uma aproximação subjetiva que necessariamente conduz a variabilidade intra e inter-observadores (GREGÓIRE et al. 2006).

NESTLE et al. (2005) consideraram numa revisão publicada recentemente que *neste momento podemos apenas decidir pela MVQ interpretada por um médico nuclear bem treinado.*

(b) Método de *threshold* fixo baseado em estudos de simuladores, estimando GTV=40% do SUV máximo (GTVPET40%) (ERDI et al. 1997):

ERDI et al. (1997) descreveram procedimentos pré-clínicos que utilizaram estudos de simuladores para acuradamente definir lesões configurando o nível superior da janela ao *voxel* de máxima intensidade e o nível inferior em 42% do nível superior para esferas de mais de 4 ml de volume.

Propuseram o uso de uma porcentagem fixa (40%) do valor máximo da *proporção alvo-radiação de fundo* como valor de *threshold* para a definição do GTV.

Recomendaram o uso da *proporção alvo-radiação de fundo*, argumentando que a diferença entre esta última e o SUV é que a *proporção alvo-radiação de fundo* reflete a atividade específica da radiação de fundo para cada tecido normal local, ao invés de fazer a assertiva de que a atividade é distribuída uniformemente ao redor do corpo.

Contrastando com a definição do SUV, o cálculo da “*proporção alvo-radiação de fundo*” leva a diferenças no tecido normal local ou densidade de órgão ou metabolismo.

Apesar do fato de que no mesmo artigo os autores pontuarem que o valor de *threshold* não deveria ser fixo porque ele é dependente do tamanho do alvo, a idéia de se adotar um valor de *threshold* fixo foi realizada em muitos estudos clínicos (ERDI et al. 2002; MILLER e GRIGSBY 2002; BRADLEY et al. 2004; WAHAB et al. 2004; CIERNIK et al. 2005).

Esta informação também foi posteriormente avaliada por outros investigadores (DREVER et al. 2006; FORD et al. 2006; BIEHL et al. 2006; BRAMBILLA et al. 2008).

BLACK et al. (2004) também usaram simuladores para descrever um método de definição do GTV baseado na função de regressão linear *threshold* do SUV que resultou em menor desvio quando comparado com o *threshold* fixo da intensidade de imagem (42% da intensidade máxima).

Muitos algoritmos têm sido derivados de estudos com simuladores (esferas de vários tamanhos com diferentes níveis de sinais de radiação de fundo). Reconhecem-se que o cálculo do volume é tanto menos acurado quanto menor (tipicamente menor que 4-8 ml), dependendo da resolução do sistema (JARRIT et al. 2006).

Poucos trabalhos têm sido publicados considerando os efeitos de níveis de ruídos dentro das imagens ou na validação de cálculos de volumes de objetos não-esféricos (JARRIT et al. 2006).

Uma desvantagem dos métodos quantitativos de *threshold* baseados nas medidas em simuladores é que os mesmos medem a distribuição espacial do FDG dentro de um volume fechado e rígido que mais se parece com a metodologia anatômica determinada pela CT que tem como base a geometria ao invés da atividade fisiológica específica real do paciente.

De fato, NESTLE et al. (2005) mostraram num grupo de 25 pacientes com câncer de pulmão tipo não-pequenas células que quando as informações reais dos pacientes são usadas, não há nenhuma correlação

entre qualquer dos métodos de *threshold* utilizados e os volumes-alvo baseados na CT que ainda são assumidos como o padrão-ouro para o PR.

Dois autores em estudos similares com pacientes com TCP obtiveram a mesma conclusão com relação à metodologia de *threshold* embora na média os valores de GTV foram menores que o referencial obtido da CT, porém GRECO et al. (2007) mostraram em 12 pacientes que o método de MVQ foi o que não apresentou diferença significativa comparativamente ao GTV referencial obtido pela CT e RNM. (SCHINAGL et al. 2006; SCHINAGL et al. 2007; GRECO et al. 2007). Consequentemente, MACMANUS et al. (2005) sugeriram que a “melhor decisão” do radioterapeuta é o *guideline* para a definição do GTV usando PET.

Embora muitos dos artigos considerem a metodologia de delineamento das imagens com PET para carcinomas pulmonares não-pequenas células, vários métodos já têm sido testados para determinar os contornos dos tecidos FDG-18F positivos em pacientes com TCP de natureza espinocelular.

DEANTONIO et al. (2008) estudaram 22 pacientes portadores de TCP candidatos a tratamento radioterápico adjuvante e utilizou uma intensidade fixa de *threshold* de 40% do SUV máximo para delinear o GTV com PET-CT para os tumores primários e os linfonodos.

Dentre as limitações dos estudos com simuladores, estão os fatos de que não podem ser diretamente implementados em outras instituições e os objetos utilizados como simuladores apresentam geometria e densidade diferente das usualmente complexas observadas nas situações clínicas.

(c) Método estimando o *Gross Tumor Volume (GTV)* = 2,5 unidades de SUV (SCHODER et al. 2003):

Outros métodos têm simplesmente criado volumes tumorais alvo incluindo todas as regiões com um SUV maior que um valor numérico específico, geralmente SUV maior que 2,5 em que a maioria dos especialistas em medicina nuclear considera uma atividade provavelmente positiva para câncer pulmonar não-pequenas células (PAULINO et al. 2004).

Análises destes estudos têm falhado em produzir concordância em um método universalmente aceitável para delinear o tumor e não há até o momento, aplicabilidade semelhante nos casos dos TCP (GREGÓIRE et al. 2006).

Neste contexto, o desenvolvimento de métodos reprodutíveis e objetivos para o delineamento das imagens PET principalmente nos TCP tornam-se cruciais (GREGÓIRE et al. 2006).

(d) Método de delineamento baseado em *thresholds* fixos (PAULINO et al. 2004):

De um ponto de vista metodológico, o uso dos métodos baseados em *threshold* para delineamento foi principalmente motivado pela intrínseca baixa qualidade das imagens PET que não permitiam determinar com acurácia a definição das bordas tumorais com PET com FDG-18F (GREGÓIRE et al. 2006).

É bem conhecido na medicina nuclear que a seleção do *threshold* depende do tamanho da lesão, forma e contraste. Este método consiste na

escolha de um *threshold* fixo de atividade, que é um dada porcentagem da máxima atividade metabólica dentro do tumor (% do SUV máximo), para distinguir entre o tecido tumoral e os tecidos normais adjacentes (GREGÓIRE et al. 2006).

O método baseado em *threshold* assume que a radiação de fundo é uniforme ao redor do tumor. Se o tumor é cercado por uma cavidade aérea ou por processos inflamatórios, a atividade local de radiação de fundo pode diminuir ou aumentar, respectivamente. Isto pode resultar em erros locais na estimativa das bordas tumorais.

Além disso, tal delineamento automático requer uma estimativa prévia do volume da lesão de interesse dos cortes da CT ou outras imagens anatômicas. Na ausência do conhecimento prévio do volume, tem sido mostrado que um valor de *threshold* fixo entre 36% e 44% da atividade máxima prediz bem o volume verdadeiro, mas apenas para lesões acima de 4 ml de volume.

Para lesões menores que 4 ml, como usualmente observadas nos TCP, ou para lesões com pouco contraste (relação alvo-radiação de fundo maior que 5,5), tal método poderia conduzir a superestimação do volume verdadeiro, mesmo com o conhecimento prévio do volume.

Como o principal desafio de introduzir metodologia de imagens funcionais no PR é potencialmente redimensionar o volume alvo ou redefinir sua forma relativamente à informação anatômica, o uso do volume do CT como padrão-ouro para o qual um dado *threshold* de atividade será selecionado, parece razoável.

Usando um *threshold* fixo de 50% da atividade máxima para a segmentação automática dos TCP, PAULINO et al. (2004) mostraram que volumes tumorais delineados das imagens de PET obtidos com FDG-18F foram maiores que os delineados através da TC em 25% dos casos. Resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela por causa da relevância de um *threshold* fixo empírico ser altamente questionável.

Realmente, tem sido mostrado que um *threshold* adequado para delinear espécies de laringectomias macroscópicas, usados como padrão-ouro, variaram entre as espécies entre 36% e 73% da atividade máxima (GREGÓIRE et al. 2005).

No contexto da ausência de estudos de validação, estas informações claramente ilustram que métodos baseados em valores de *thresholds* fixos não são definitivamente adequados para acurada segmentação em TCP obtidas das imagens com PET e deveriam ser evitados.

De uma perspectiva clínica, processos inflamatórios induzidos por RTX ou RTX combinada a QTX, que aumentam o nível de atividade da radiação de fundo e portanto diminuem a proporção alvo-radiação de fundo, são desaconselhados o uso dos métodos baseados no *threshold* durante o curso de um tratamento (GEETS et al. 2007).

Apesar disso, o método de *threshold* fixo é o mais usado para determinar volumes automaticamente das imagens PET (ERDI et al. 1997; DAISNE et al. 2003; YAREMKO et al. 2005).

(e) Método de delineamento baseado em *threshold* adaptativo

(DAISNE et al. 2003; BLACK et al. 2004):

O uso de um *threshold* adaptativo é uma opção elegante que poderia eliminar as desvantagens dos métodos de *threshold* fixos. DAISNE et al. (2003) validaram um método baseado em *threshold* adaptativo com o uso de simuladores dedicados (DAISNE et al. 2003). O método consiste num modelo que determina o *threshold* apropriado de atividade com base na proporção alvo-irradiação de fundo resultado de estudos com simuladores (DAISNE et al. 2003).

DREVER et al. (2006) demonstraram que a seleção de um *threshold* de uma imagem é dependente do tamanho, forma e contraste dos órgãos de interesse.

Utilizando um simulador elíptico, ERDI et al. (1997), descreveram um método adaptativo para determinar acuradamente lesões pulmonares derivadas das imagens PET. Níveis de *thresholds* ótimos foram calculados utilizando-se volumes de lesões pulmonares derivados do CT e aplicados às imagens PET para estimar atividade e volumes finais.

Para volumes maiores que 4 ml, um *threshold* fixo de 42% pode ser utilizado, pois a medida do tamanho da esfera é menos susceptível a efeitos de volume parcial. Entretanto, para volumes menores que 4 ml, o aumento da proporção alvo-irradiação de fundo aumenta os níveis ótimos de *threshold*. Este fato deve-se ao efeito de borramento das bordas gerados pela atividade da irradiação de fundo (ERDI et al. 1997).

O método de *threshold* adaptativo descrito estende a precisão quantitativa do PET abaixo do limite de detectabilidade (0,5 a 4 ml). Esferas com volumes menores que 0,4 ml não são visíveis quando a proporção alvo-radiação de fundo é menor ou igual a 3:1. Seus achados mostram que quando a informação do CT não está disponível para estimar-se anteriormente os volumes das lesões, um *threshold* fixo de 36-44% resulta num volume de interesse que acuradamente prediz o verdadeiro volume para lesões maiores que 4 ml (ERDI et al. 1997). Para volumes menores que 4 ml, entretanto, níveis de *threshold* fixos superestimarão o volume dependendo da proporção alvo-radiação de fundo. A recomendação neste último caso é obter uma estimativa inicial do volume da lesão por um *threshold* fixo e então aplicar um *threshold* iterativo com ajuda de recursos computacionais até que mudanças adicionais no volume de interesse sejam insignificantes.

Este método mostrou-se acurado para o delineamento das imagens de PET de uma série de tumores da laringe e faringe (DAISNE et al. 2004).

Neste estudo com 29 pacientes que comparou o delineamento de volumes de tumores de orofaringe, hipofaringe e laríngeos através da CT, RNM e PET, DAISNE et al. (2004) incluíram espécies cirúrgicas em 9 pacientes que foram submetidos a laringectomia total. Volumes linfonodais não foram delineados.

As espécies cirúrgicas foram significativamente menores comparadas com as outras três modalidades (volume CT = 20,8 cm³, volume RNM = 23,9 cm³, volume PET = 16,3 cm³, espécie cirúrgica = 12,6 cm³). Os volumes

PET foram significativamente menores que as outras duas modalidades. Nenhuma modalidade de imagem representou completamente a extensão superficial do tumor, com subestimação da extensão superficial tumoral na mucosa da extensão contralateral da laringe e extralaríngea.

É importante resaltar que 8 dos 9 pacientes apresentavam tumores laríngeos no estadio T4, que portanto, não deve representar acuradamente a especificidade destas modalidades de imagem em tumores menos avançados e de outros sítios.

Apesar destes volumes determinados pelo PET terem sido significativamente os mais próximos dos volumes de referência das espécies cirúrgicas de laringectomias obtidas, existe uma alta propensão à discordância geográfica entre as modalidades de imagem com as espécies cirúrgicas. Embora este método tenha sido validado como um método de delineamento confiável, ele tem algumas desvantagens.

Primeiro, a relação entre o *threshold* de atividade e a proporção alvo-radiação de fundo depende de muitos parâmetros (radiofármaco, resolução e reconstrução da imagem e correção de atenuação), a ponto de qualquer variação de um deles implicar a necessidade de uma nova calibração.

Não está claro se este método é válido em diferentes centros de estudo (BLACK et al. 2004; NESTLE et al. 2005).

Talvez também este método não seja ideal para imagens com baixa proporção de sinal alvo-radiação de fundo, tais como as encontradas em processos inflamatórios peritumorais induzidos pela RTX ou em tumores indiferenciados (GREGÓIRE et al. 2006).

(f) Método de delineamento baseado em gradiente (GEETS et al. 2007):

O princípio deste método baseado no gradiente é associar as bordas de um objeto de interesse com os maiores valores da intensidade de gradiente observados na imagem. Para se obter um delineamento de imagens significativo, várias condições precisam ser satisfeitas (GEETS et al. 2007).

Se a resolução intrínseca da imagem é baixa comparada com o tamanho do *voxel*, transições entre as regiões de diferentes atividades nas imagens parecem borradas. Como consequência, os picos de intensidade de gradiente não são estreitos e portanto, mais difíceis de serem detectados. Uma outra condição está relacionada ao fato de que o ruído se torna amplificado na intensidade do gradiente de imagem, comparada com a imagem inicial. Como uma primeira aproximação, os efeitos de resolução e ruído podem ser modelados como se segue (GEETS et al. 2007).

Primeiramente, a imagem “ideal” desconhecida (isto é, com resolução infinita e livre de ruído), é borrada por uma função de espalhamento de ponto do método de imagem considerada.

Secundariamente, a imagem borrada é corrompida por ruído estatístico. Realmente, imagens adquiridas podem resultar deste modelo de dois passos. Isto sugere que uma imagem ideal poderia ser obtida revertendo o modelo acima, numa primeira aproximação. Para este propósito, as imagens adquiridas devem ter primeiro removidos os ruídos e posteriormente os borrarmentos (GEETS et al. 2007).

Métodos de delineamento baseados em gradiente, usados para a CT, não podem ser usados para o PET devido à sua baixa resolução espacial. Ferramentas de restauração de imagens tais como filtros que preservam bordas e algoritmos de deconvolução, geram imagens de alta qualidade que permitem o uso de técnicas de delineamento baseadas em gradients (GEETS et al. 2007).

A principal vantagem de tal método é que ele não necessita de curva de calibração. Sua aplicabilidade e a extensão do seu uso poderia ser aumentado porque permitiria razoável delineamento em casos difíceis (sinais com baixa proporção alvo-irradiação de fundo) nos quais métodos baseados em *threshold* usualmente falham (GREGÓIRE et al. 2006; GEETS et al. 2007).

Um típico exemplo é o exemplo do PET com FDG-18F durante a RTX. A combinação de mucosite induzida pela RTX, que aumenta o sinal da irradiação de fundo, e a redução na captação tumoral secundária à resposta ao tratamento, leva a uma redução drástica na proporção alvo-irradiação de fundo (GREGÓIRE et al. 2006).

Neste contexto, a diferenciação do tumor residual do processo inflamatório adjacente requer métodos de delineamento eficazes, tais como detecção de gradiente ou aquisição de imagens tardias, uma vez que a cinética da captação do FDG difere entre tumores e células inflamatórias adjacentes (KUBOTA et al. 1994; GREGÓIRE et al. 2006). Imagens tardias aumentariam a relação alvo-irradiação de fundo nos TCP, permitindo um

melhor delineamento do alvo tumoral relativamente aos processos inflamatórios residuais pós RTX (GREGÓIRE et al. 2006).

Embora este conceito pareça promissor e tem sido aplicado com sucesso para a detecção de recorrências tumorais precoces, estudos preliminares realizados em modelos animais mimetizando inflamações teciduais e em pacientes com TCP tratados com RTX não confirmam esta vantagem potencial (GEETS et al. 2005).

GEETS et al. (2007) validaram o método de delineamento baseado no gradiente num estudo com simuladores tridimensionais contendo esferas geradas em computador e então num simulador cilíndrico de Lucite contendo esferas de diferentes volumes desde 2,1 a 92,9 ml. Além disso, tumores laríngeos de 7 pacientes foram delineados com as imagens PET adquiridas pré-laringectomia pelo método baseado no gradiente e o método baseado no *threshold* na proporção alvo-irradiação de fundo desenvolvido por DAISNE et al. (2003). Para as esferas, os volumes calculados e raios foram comparados com valores conhecidos; para tumores laríngeos, os volumes foram comparados com as espécies macroscópicas. Volumes não concordantes também foram analisados (GEETS et al. 2007).

Nos simuladores gerados em computador, o algoritmo de convolução diminui os erros estimados de volumes e raios. Para o simulador de Lucite, o método baseado no gradiente levou a uma discreta subestimação dos volumes das esferas (de 10 a 20%), correspondendo a negligenciáveis diferenças nos raios (0,5 a 1,1 mm); para tumores laríngeos, os volumes delineados pelo método de gradiente concordaram com aqueles delineados

nas espécies macroscópicas, enquanto o método baseado no *threshold* superestimou o volume verdadeiro em 68% ($p=0,0014$) (GEETS et al. 2007).

Entretanto, nenhum dos 2 métodos de delineamento baseados no *threshold* e baseados no gradiente englobaram totalmente o volume macroscópico das espécies laríngeas, com volumes falso negativos variando entre 1,18 e 3,07 ml (GEETS et al. 2007).

Entretanto, por ser mais complexo, com as imagens sendo tratadas através de muitas ferramentas (de correção de ruído e borramento) e devido ao tamanho finito dos *voxels*, muitos erros podem ser acumulados nos diversos passos (GEETS et al. 2007).

Dentre eles, relacionam-se os fatores relacionados à câmara PET e sua resolução espacial e à reconstrução das imagens que, associada ao limitado número de iterações, geram incertezas na determinação do tamanho do *voxel*.

De um ponto de vista clínico, embora esta subestimação dos volumes das esferas pareça considerável, corresponde a subestimação de cerca de 1 mm na medida do raio. Isto parece insignificante considerando-se a resolução da câmara PET.

Dentro do PR tal diferença é negligenciável quando comparada com as incertezas geradas pelo *set up*, movimentação dos órgãos, determinação do CTV e cálculo de dose (URIE et al. 1991; GILBEAU et al. 2001; HONG et al. 2004).

(g) Outros métodos de delineamento desenvolvidos (HONG et al. 2007; ASHAMALLA et al. 2007):

Um método desenvolvido por HONG et al. (2007) permitiu correlacionar valores de janela (*window*) e nível (*level*) da CT com os valores de SUV do PET, para tornar mais precisa a visualização da informação do PET. Foi desenvolvido uma metodologia para filtrar a informação do PET com finalidade de delinear regiões de interesse baseadas nos contornos do SUV definidos pelos usuários, efetivamente definindo as bordas tumorais (HONG et al. 2007).

Em uma publicação recente, ASHAMALLA et al. (2007) descreveram um fenômeno de halo observado no delineamento do GTV em 19 pacientes com câncer de pulmão. Através de um ajuste na janela e no nível de janela, um halo foi descrito sem a necessidade de variação no *threshold* do PET em 19 pacientes com câncer de pulmão com uma diminuição na variabilidade interobservador na definição do contorno do GTV baseado no PET-CT.

O halo foi reconhecido por uma cor específica, paredes finas, baixo SUV, e sua localização ao redor de áreas de máxima atividade metabólica do tumor. Também descreveram o contorno biológico anatômico (CBA), e o volume biológico anatômico (VBA) representando o GTV delineado baseado nas imagens de PET-CT e mostraram que o uso do halo no delineamento do GTV resultou em uma redução na variabilidade interobservador, bem como uma modificação do GTV em 53% dos casos quando comparado com o PR somente da CT.

O mesmo halo foi descrito em 25 pacientes com TCP estudados e ainda em outros pacientes com sítios abdomino-pélvicos. A espessura do halo e os baixos valores de SUV verificados em câncer de pulmão, TCP e sítios abdomino-pélvicos foram consistentes. Tal consistência e reprodutibilidade poderiam indicar o uso do halo como um método potencial padrão para contorno do GTV (ASHAMALLA et al. 2007).

1.6 RESULTADOS DA METODOLOGIA METABÓLICA APLICADA NO PR

Vários grupos têm investigado o uso do PET pré-RTX no delineamento dos volumes-alvo. PET-CT é reconhecidamente superior ao PET sozinho na identificação de áreas de envolvimento tumoral, com sensibilidade e especificidade de 96% e 98,5%, respectivamente, em uma série de TCP (SCHODER et al. 2004; GOERRES et al. 2004; SCHWARTZ et al. 2005).

Antes do advento do PET-CT, NISHIOKA et al. (2002) delinearão volumes de PET-FDG versus RNM ou CT em um estudo de 21 pacientes com carcinomas de orofaringe e nasofaringe. Dezenove dos 21 pacientes não apresentaram mudanças significativas nos volumes delineados entre as modalidades. Quatro pacientes tiveram um aumento no estadio linfonodal. Não houve nenhuma recorrência local nas áreas que não foram delineadas como GTV.

CIERNIK et al. (2003) co-registraram PET-CT com PR com CT sem contraste e os volumes de tumores foram comparados em 12 pacientes com TCP. Um total de 50% destes apresentaram uma mudança do GTV de 25% maior no PET-CT comparado com CT sozinho. Destes, 6 pacientes tiveram um aumento do GTV maior ou igual a 10% no PET-CT comparado ao CT sozinho; 4 pacientes tiveram uma diminuição do GTV maior ou igual a 10% no PET-CT, e 16% destes pacientes não apresentaram metástases à distância no estadio inicial com PET-CT.

HERON et al. (2004), conduziram um estudo com 21 pacientes com TCP, incluindo 2 com tumores de tireóide. Volumes dos tumores primários delineados no CT com contraste foram 3 vezes maiores que os delineados no PET-CT. Não houve diferença estatisticamente significativa nos volumes linfonodais delineados com CT e PET-CT.

PAULINO et al. (2005) estudaram 40 pacientes de forma similar. Setenta e cinco por cento dos pacientes apresentaram diminuição no volume delineado pelo PET-CT comparado com CT sozinho e 18% apresentaram um aumento do volume delineado pelo PET-CT comparado com a CT sozinho. O GTV médio delineado pela CT foi maior que o do PET-CT (37 cm³ versus 20,3 cm³, respectivamente), embora não houvesse diferença estatística significativa entre os volumes nos 2 grupos. Neste estudo o GTV não foi delineado, separando o sítio do tumor primário dos linfonodos.

RIEGEL et al. (2006) examinaram 16 pacientes cujos volumes tumorais na CT e PET-CT foram contornados por 2 radioterapeutas e 2 neuroradiologistas; volumes linfonodais não foram delineados. Treze

pacientes tinham CEC de cabeça e pescoço, 2 linfomas e 1 tinha melanoma. Embora não houve diferença significativa nos volumes delineados por radioterapeutas e neuroradiologistas, houve variabilidade interobservador significativa entre os 2 especialistas de cada área.

EL-BASSIOUNI et al. (2007), examinaram 25 pacientes com TCP nos quais os volumes derivados no PET-CT foram significativamente menores que os volumes contornados na CT sozinho.

WANG et al. (2006), delinearam 16 pacientes e 14 mostraram mudanças significativas nos volumes contornados no PET-CT e CT. Na média, o volume delineado no CT foi 9% maior que o volume do PET-CT.

AHN e GARG (2008) analisaram 46 pacientes com TCP, e 23% apresentaram um volume maior do PET-CT relativamente à CT e 54% tiveram um menor volume delineado no PET-CT que na CT. Em geral, os volumes das lesões primárias delineados pelo PET-CT foram menores que as da CT, e num menor número, especialmente tumores de base de língua, PET-CT adiciona informações identificando infiltração neoplásica que parece normal à CT. Em relação à doença linfonodal, há pequena variabilidade no volume mas o PET-CT acrescenta novas áreas de volume, uma vez que também detecta linfonodos de tamanho habitual (menores que 1 cm) que apresentam captação anormal. Nestes casos há uma mudança no estadió TNM, conduzindo a uma transformação da dose do CTV para doença microscópica para uma dose de GTV para volume tumoral. De acordo com as diferenças nos volumes e doses os autores estimam que a adição do PET-CT à CT muda o PR em aproximadamente 55% dos pacientes.

DEANTONIO et al. (2008) estudaram o uso do PET-CT com FDG-18F para estadiar e delinear volumes alvos de pacientes portadores de TCP candidatos a PR. Vinte e dois candidatos para tratamento radioterápico adjuvante, que não tenham sofrido qualquer intervenção cirúrgica curativa, tiveram os GTVs delineados através do CT, PET e PET-CT. Nenhum paciente foi candidato à cirurgia curativa. Quinze foram candidatos à RTX e QTX combinada e 7 à RTX somente.

Uma intensidade fixa de *threshold* de 40% do SUV máximo foi utilizada para delinear o GTV-PET para os TCP primários e os linfonodos. Nos delineamentos obtidos, GTV-PET foi menor que o GTV-CT (17,2 cm³ versus 20 cm³, porém sem significância estatística ($p = 0.2$). Entretanto, GTVPET-CT (26 cm³), foi significativamente maior que o GTV-CT ($p < 0.0001$).

A média do volume do PET sem CT foi 27% maior que a média do GTV-CT e resultou em aumento de mais de 10%, ou seja, 2 cm³ em 13/22 pacientes (59%). O tumor primário foi identificado pelo PET-CT em todos os 22 pacientes observando-se mudanças no TNM e no estadiamento clínico em 22%.

1.7 MOMENTO ATUAL

O tamanho estimado das áreas hipermetabólicas observadas ao PET podem se alterar significativamente, dependendo da janela escolhida pelo observador (FARIA et al. 2007).

Nas publicações existentes, diferentes métodos foram usados para definir o GTV pelo PET com FDG-18F. Até o presente momento foi estabelecido qual o método ideal para se utilizar o PET com FDG-18F no contorno do GTV (FARIA et al. 2007).

Embora existam publicações de estudos iniciais incorporando FDG-PET no PR, não há consenso no uso do SUV no delineamento do alvo. Uma das razões para essa inconsistência é a controvérsia entre as condutas adotadas pelas diferentes instituições (BRADLEY et al. 2004; STEENBACKERS et al. 2006; ASHAMALLA et al. 2007).

Como não existe orientação consensual de como definir com precisão a margem dos tumores baseados no PET, a recomendação é que todos os fatores devam ser considerados no delineamento do GTV e o bom senso clínico deva ser usado em cada caso (MAC MANUS 2005; ASHAMALLA 2007).

Assim, a determinação e análise da influência das diversas metodologias e valores de *threshold* de SUV sobre o volume irradiado, poderiam ser úteis na padronização dos resultados e técnicas de PR.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência do PET-CT com FDG-18F na definição do volume alvo em TCP.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Avaliar a correlação do método tomográfico convencional (CT) com a metodologia metabólica de *thresholds* e a metodologia de MVQ.

b) Comparar os valores dos GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e o GTVPET-CT com o GTV-CT.

3 MATERIAIS E METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, unicêntrico que foi desenvolvido em conjunto no setor de Medicina Nuclear do Departamento de Imagem e Departamento de Radioterapia do Hospital A.C. Camargo.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A amostra constituiu-se de 50 estudos de pacientes consecutivos com lesões de cabeça e pescoço positivas ao PET-CT com FDG-18F, realizados durante o período de abril de 2006 a abril de 2009 e presentes no arquivo digital do banco de dados do setor de Medicina Nuclear do Hospital AC Camargo.

Esses pacientes representaram as diversas situações clínico-patológicas encontradas na prática diária, em termos de localização do tumor e estadio TNM de TCP.

Foram utilizados três métodos para delineamento dos volumes dos tumores, sendo realizados os delineamentos de 60 lesões para obtenção dos GTVs.

Estes métodos compreenderam o uso exclusivo das imagens anatômicas [método tomográfico ou convencional (CT)], através da fusão dos dados anatômicos e metabólicos oferecidos pelo PET-CT com FDG-18F (MVQ) e ainda através da metodologia automática de ajustes de limiares de captação (*threshold*) obtida exclusivamente das imagens metabólicas (PET com FDG-18F).

Como forma de avaliar estas lesões, foram realizadas suposições de as mesmas serem consideradas volumes-alvo para um eventual PR.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

No universo dos pacientes que realizaram exames de PET-CT com FDG-18F no setor de Medicina Nuclear do Departamento de Imagem do Hospital AC Camargo foram selecionados os que obedeceram os seguintes critérios:

Critérios de inclusão

- a) portadores de TCP, tipo histológico CEC.
- b) com captação anormal do FDG-18F no segmento cefálico e/ou cervical interpretadas como sítios primários e/ou metastáticos.

Critérios de exclusão:

a) pacientes submetidos a tratamento cirúrgico ou quimioterápico ou radioterápico num período inferior a 45 dias do estudo com PET-CT com FDG-18F.

b) pacientes que apresentaram artefatos de movimentação nas imagens de fusão do PET-CT com FDG-18F.

3.4 ABORDAGEM EXPERIMENTAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os pacientes submetidos ao PET-CT com FDG-18F estiveram em jejum por oito horas antes do estudo. As imagens de aquisição foram realizadas em aproximadamente 60 minutos após a injeção venosa do FDG-18F, a partir da qual os pacientes permaneceram em repouso numa cama confortável durante o período de captação.

Os pacientes foram posicionados na mesa do aparelho de PET-CT em decúbito dorsal com os membros superiores abaixados ao lado do corpo. A CT foi adquirida pelo tempo de 90 segundos antes da aquisição do PET, estendendo-se da porção superior da calota craniana à raiz das coxas. A aquisição PET foi realizada durante 30 minutos, na mesma ordem, sendo com 3 minutos de duração para cada *bed position* de 15 cm, para a mesma extensão axial. As informações do PET foram reconstruídas pela aplicação do algoritmo da correção de atenuação baseada no CT.

As imagens foram processadas e fundidas na estação de trabalho de PET-CT SYNTEGRA (*Phillips Medical Systems*) e os GTVs foram definidos com o uso da ferramenta de planejamento radioterápico desta estação.

Através das imagens arquivadas destes 50 pacientes determinou-se o GTV de 60 lesões que apresentaram captação anormal do FDG-18F nos segmentos cefálico e cervical interpretadas como sítios primários e/ou metastáticos.

Como forma de avaliar estas lesões, foram realizadas suposições de as mesmas serem consideradas volumes-alvo para um eventual PR.

Assim, foram obtidos seis GTVs através de três metodologias ordenadas e descritas a seguir, obtidas na mesma estação de trabalho de PET-CT SYNTEGRA (*Phillips Medical Systems*):

a) Método tomográfico ou convencional (CT sem uso de contraste):

A partir da identificação das imagens anatômicas alteradas consideradas como sítios primários e/ou metastáticos em cada corte tomográfico, o radioterapeuta procedeu ao delineamento para a definição do GTV-CT.

A cada corte tomográfico, o delineamento do tumor foi realizado com o auxílio de um *mouse*, desenhando-se as bordas até que estas definissem uma área denominada de *ROI (Region Of Interest)* (vide Figura 1).

Procedeu-se da mesma forma com os demais cortes tomográficos até os limites superior e inferior da alteração anatômica considerada. Ao final, foi

definido um volume através da soma dos *ROIs* obtidos de cada um dos cortes tomográficos (GTV-CT).

O radioterapeuta não visualizou nem teve informações sobre o estudo de PET-CT com FDG-18F anteriormente a este delineamento, porém teve acesso a todas as informações clínicas e dos exames de imagens progressos destes pacientes como em sua rotina normal.

Os parâmetros de visualização das janelas da CT para delineamento e o fator de magnificação obedeceram aos critérios habituais do radioterapeuta.



Legenda: Corte tomográfico mostrando imagem anatômica (CT) e ROI amarelo delineando o GTV-CT.

Figura 1 - Método tomográfico ou convencional CT aplicado na linfonodomegalia cervical à esquerda (sem uso de contraste).

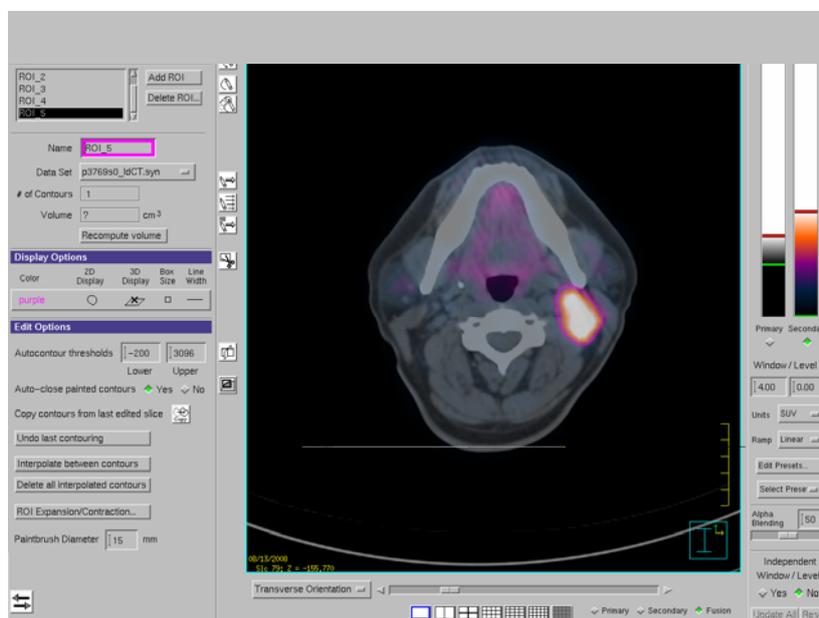
b) MVQ (PET-CT com FDG-18F):

A partir da fusão das imagens anatômicas e metabólicas, os mesmos sítios primários e/ou metastáticos identificados em cada corte tomográfico foram delineados pelo radioterapeuta para a definição do GTV PET-CT.

A cada corte tomográfico, o delineamento foi realizado de forma análoga à descrita acima, porém, desenhando-se as bordas tumorais com auxílio da informação metabólica, ou seja, com a visualização concomitante das regiões com captação anormal do FDG-18F (Figura 2).

Ao final, foi definido um volume através da soma dos *ROI*s obtidos de cada um dos cortes tomográficos (GTV PET-CT).

Os parâmetros de visualização das janelas da CT e aqui também do PET para delineamento e o fator de magnificação obedeceram aos critérios habituais do radioterapeuta.



Legenda - Corte tomográfico mostrando imagem de fusão (PET-CT com FDG-18F) e ROI lilás delineando o GTVPET-CT.

Figura 2 - Método MVQ aplicado na linfonodomegalia cervical à esquerda.

c) Método metabólico automático de *thresholds* fixos (PET com FDG-18F):

A partir das imagens metabólicas, as regiões de captação anormal do FDG-18F, identificadas em cada corte tomográfico, foram delineadas pelo médico nuclear para a definição do GTV40%, GTV50%, GTV60% e GTV75%.

Da análise dos cortes tomográficos das regiões de captação anormal do FDG-18F dos segmentos cefálico e cervical, determinou-se a região de maior magnitude do valor de captação padrão ou *Standardized Uptake Value (SUV)*, ou seja, o *pixel* de um dado corte tomográfico que apresenta a maior concentração do FDG-18F. Este dado de SUV máximo é obtido numericamente, e a sua medida dá-se com o posicionamento do cursor do *mouse* no corte tomográfico da região considerada.

Estabeleceu-se que este corte apresenta o *pixel* que representa o maior SUV de todos os cortes selecionados (SUV máximo).

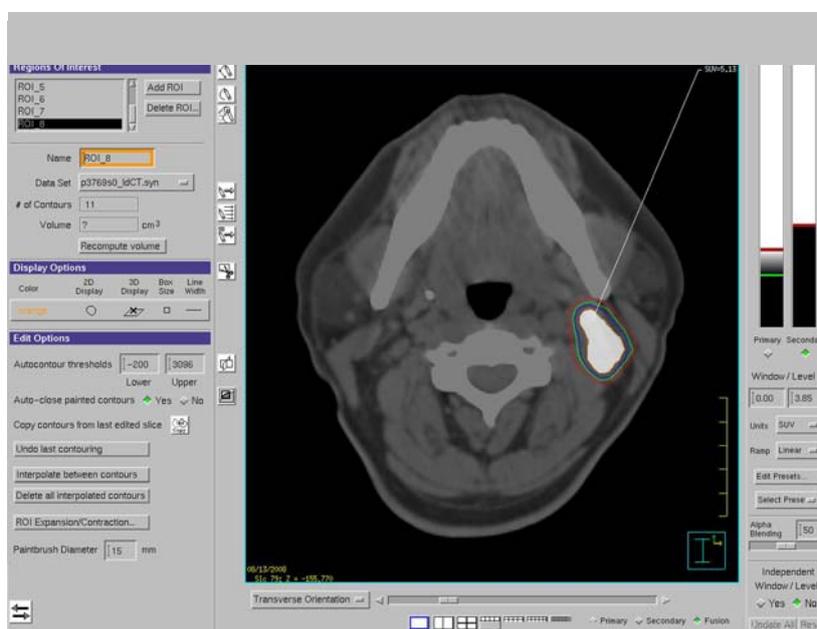
A seguir, no monitor da estação de trabalho onde se lê *window* (janela) é definido o valor zero e onde se lê *level* (nível de janela) são registrados seqüenciada e ordenadamente os valores calculados de 40%, 50%, 60% e 75% do SUV máximo para o mesmo corte tomográfico.

Seqüenciada e ordenadamente, de forma automática, são geradas áreas em cada um dos cortes tomográficos que passarão a ser delineados com o auxílio de um cursor manual, até que estas definissem um *ROI*.

Considerou-se a soma das áreas definidas por estes *ROIs*, como os GTVs metabólicos (GTV40%, GTV50%, GTV60% e GTV75%) (Figura 3).

O parâmetro de visualização da janela do PET ($window=0$) foi estipulado constante e o *level* da janela do PET foi determinado automaticamente segundo o valor de SUV máximo. O parâmetro de magnificação para delineamento ficou a critério do médico nuclear.

Em nenhuma das metodologias usadas para obtenção dos diversos GTVs foi utilizada a ferramenta de interpolação.



Legenda: Corte tomográfico mostrando imagem de fusão (PET-CT com FDG-18F) e ROI vermelho delineando o GTV40%, ROI verde delineando o GTV50%, ROI azul delineando o GTV60% e ROI laranja delineando o GTV75%.

Figura 3 - Método metabólico automático de *thresholds* fixos aplicado na linfonodomegalia cervical à esquerda.

A análise estatística foi realizada primeiramente com a caracterização da amostra por meio da estatística descritiva, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (mínimo e máximo, e valores de percentis).

Foi utilizado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para verificar a aderência à curva normal ou seja, testar se a(s) variável(is) em questão tem aderência à curva normal.

Foram utilizados testes não-paramétricos em função dos dados não apresentarem distribuição normal, ou seja, não haver aderência à curva normal por existir uma variabilidade muito grande entre os valores.

Realizou-se o coeficiente de Spearman para verificar a correlação entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, com o GTV-CT e o GTVPET-CT com o GTV-CT.

As correlações $\leq 0,25$ foram consideradas fracas; 0,25 a 0,50 regular; 0,50 a 0,75 moderada e $\geq 0,75$ forte (DAWSON e TRAPP 2004).

O teste de correlação analisou se as variáveis em questão seguem o mesmo padrão e sentido de distribuição dos dados. Quanto mais próximas fossem as medições relativamente ao padrão, maior seria o grau de correlação.

Para verificar a diferença entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT e GTV-CT foi utilizado o teste de Friedman. Como este apresentou uma diferença estatisticamente significativa, foi utilizado o teste *pos-hoc* Dunn para encontrar as diferenças entre pares. A realização da descritiva das diferenças teve como objetivo analisar a variabilidade do dado, ou seja, quanto um é diferente do outro.

O teste de Friedman, conceitualmente, verifica as diferenças das distribuições onde foram utilizadas as variáveis brutas, com a finalidade de encontrar as verdadeiras diferenças. Apesar deste teste ser de medida repetida, aqui objetivou-se não o momento, mas as duas medidas de uma mesma lesão. Quando este teste apresenta significância estatística, procede-se às comparações pós-hoc de Dunn.

Para melhor apresentação dos dados foram utilizados gráficos de dispersão e box-plot.

Assumiu-se um nível descritivo de 5%, em todos os testes, para significância estatística.

As informações coletadas foram armazenadas em um banco de dados informatizado e posteriormente analisadas por *software* estatístico (*Statistical Package for Social Science – SPSS for Windows, versão 17.0*) e *Graph Pad 3*.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de estudo retrospectivo, não houve necessidade de elaboração de termo de consentimento pós-informado. Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer AC Camargo. O pesquisador manteve sigilo sobre a identificação dos pacientes.

4 RESULTADOS

A amostra deste estudo foi composta por 50 pacientes, 37 do sexo masculino e 13 do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 31 a 81 anos, com média de 54,39 anos e mediana de 54 anos. O tipo histológico foi CEC em todos os pacientes. O estadió determinado segundo o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer (SOBIN e WITTEKIND 2004) foi de estadió II em 12%, III em 32% e IV em 56% dos pacientes. Os SUVs variaram de 2,19 a 21,61, com média de 6,99 e mediana de 6,15.

Dos tipos tumorais apresentados pelos pacientes, três eram de cavidade oral (dois dos dois terços anteriores da língua e um de mucosa jugal), 11 de nasofaringe (11 de parede posterior da nasofaringe), 20 de orofaringe (sete de parede posterior da orofaringe, nove de base de língua e quatro de amígdala), sete de laringe, quatro de cavidade nasal/seios paranasais (três de fossa nasal e um do maxilar), cinco de hipofaringe (três de hipofaringe posterior e dois de seio piriforme).

Destes pacientes, 30% não foram submetidos a nenhum tipo de tratamento prévio, 36% submetidos a cirurgia, QTX e RTX, 16% a QTX e RTX, 6% a cirurgia e RTX, 4% a cirurgia e QTX, 4% a QTX, 2% a RTX e 2% a cirurgia somente.

Das 60 lesões avaliadas, 42% eram tumores primários e 58% eram sítios metastáticos.

Tabela 1 - Correlação da variável GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT com o GTV-CT no total das 60 lesões. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

Variável	n	Rho	p
GTV 40%	60	0,66	< 0,001
GTV 50%	60	0,68	< 0,001
GTV 60%	60	0,64	< 0,001
GTV 75%	60	0,55	< 0,001
GTV PET-CT	60	0,79	< 0,001

Da análise da Tabela 1, constatamos que o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT apresentaram correlação positiva com o GTV-CT. O GTVPET-CT apresentou forte correlação com o GTV-CT ($r = 0,79$; $p < 0,001$), enquanto o GTV40%, GTV50%, GTV60% e GTV75% apresentaram correlação moderada.

Tabela 2 - Correlação da variável GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT com o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

Variável	n	Rho	p
GTV 40%	20	0,68	< 0,05
GTV 50%	20	0,72	< 0,05
GTV 60%	20	0,61	< 0,05
GTV 75%	20	0,76	< 0,05
GTV PET-CT	20	0,91	< 0,05

Da análise da Tabela 2, constatamos que o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT apresentaram correlação positiva com o GTV-CT. O GTVPET-CT e o GTV75% apresentou forte correlação com o

GTV-CT ($r = 0,76$ e $r = 0,91$, respectivamente; $p < 0,05$), enquanto o GTV40%, GTV50%, GTV60% apresentaram correlação moderada.

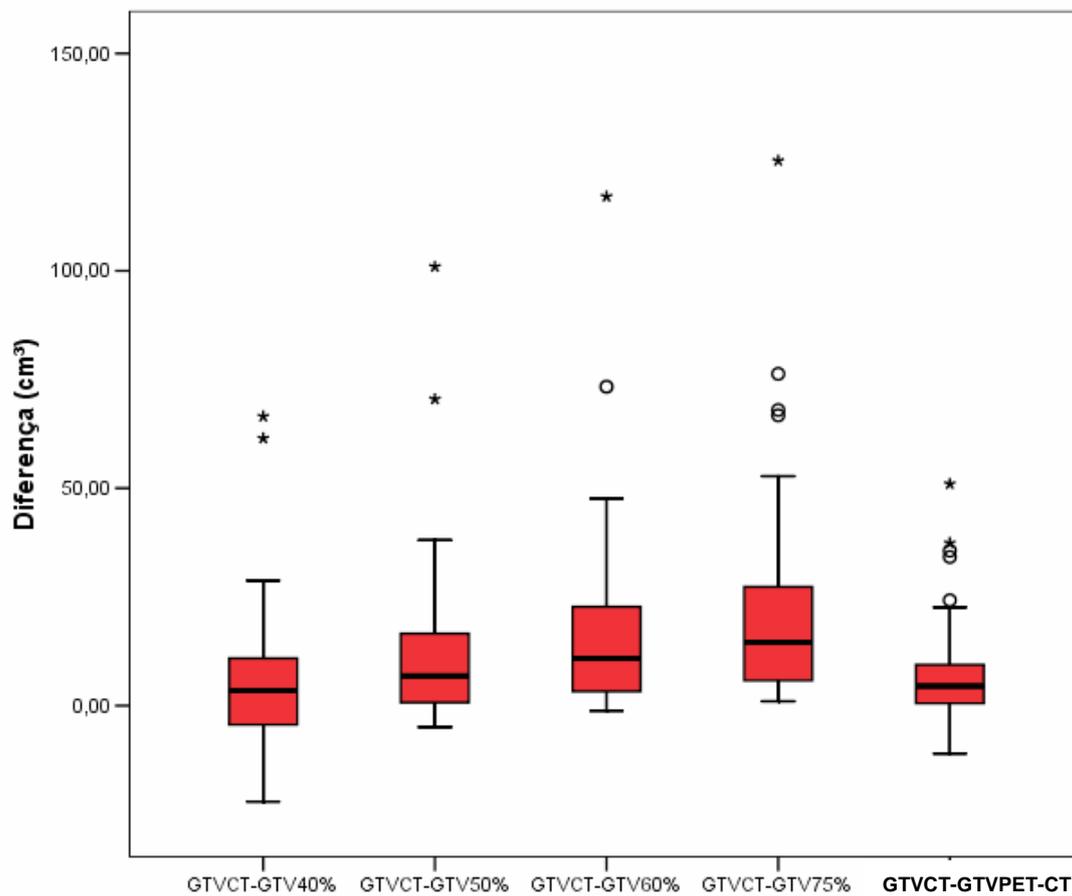


Figura 4 - Gráfico da distribuição das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009 $p < 0,05$.

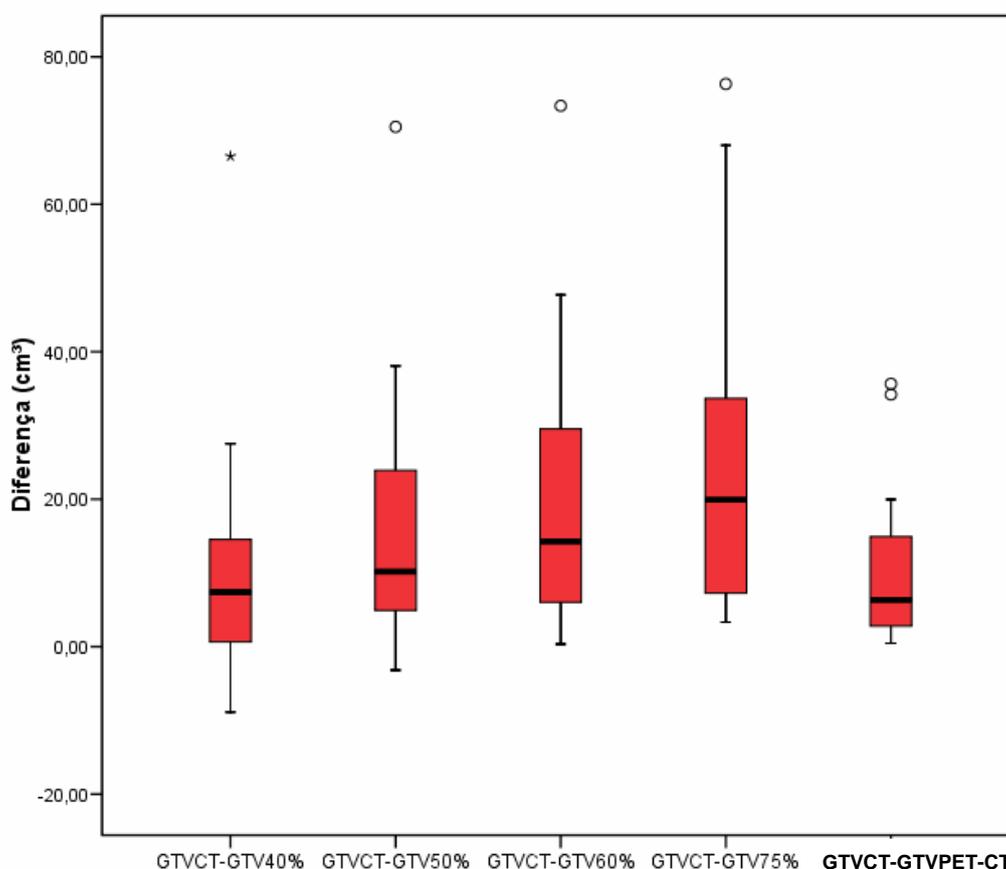


Figura 5 - Gráfico da distribuição das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009 $p < 0,05$.

Analisando as Figuras 4 e 5, verifica-se que os dados apresentaram uma menor variabilidade para a diferença entre GTV-CT e GTV40% e GTV-CT e GTVPET-CT. Em todas as diferenças foram observados valores extremos (*outliers*).

Tabela 3 - Estatística descritiva das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

variável	n	mínimo	Percentil 25	mediana	Percentil 75	máximo
GTVCT-GTV40%	60	-22,06	-4,58	3,41	11,31	66,52
GTVCT-GTV50%	60	-4,92	0,71	6,88	16,64	100,97
GTVCT-GTV60%	60	-1,12	3,17	10,91	22,76	117,11
GTVCT-GTV75%	60	0,99	5,51	14,52	27,49	125,34
GTVCT-GTVPET-CT	60	-11,00	0,5	4,48	9,64	50,99

($p < 0,05$).

Tabela 4 - Estatística descritiva das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

variável	n	mínimo	Percentil 25	mediana	Percentil 75	máximo
GTVCT-GTV40%	20	-8,88	0,30	7,37	15,36	66,52
GTVCT-GTV50%	20	-3,19	4,31	10,17	24,26	70,50
GTVCT-GTV60%	20	0,34	5,18	14,29	30,51	73,35
GTVCT-GTV75%	20	3,33	6,84	19,90	36,65	76,31
GTVCT-GTVPET-CT	20	0,47	2,73	6,36	14,98	35,65

($p < 0,05$).

Observa-se nas Tabelas 3 e 4 a distribuição das diferenças do GTV-CT com o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT. Na tabela 3 os menores valores medianos foram observados para a diferença entre o GTV-CT e o GTV40% (3,41 cm³), GTV-CT e GTVPET-CT (4,48 cm³), e GTV-CT e o GTV50% (6,88 cm³) e na tabela 4 os menores valores medianos foram observados para a diferença entre o GTV-CT e o GTVPET-CT (6,36 cm³), GTV-CT e GTV40% (7,37 cm³), e GTV-CT e o GTV50% (10,17 cm³).

Nas Figuras 6 e 7 a seguir são apresentados os gráficos de dispersão da correlação entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões e nas 20 lesões não tratadas.

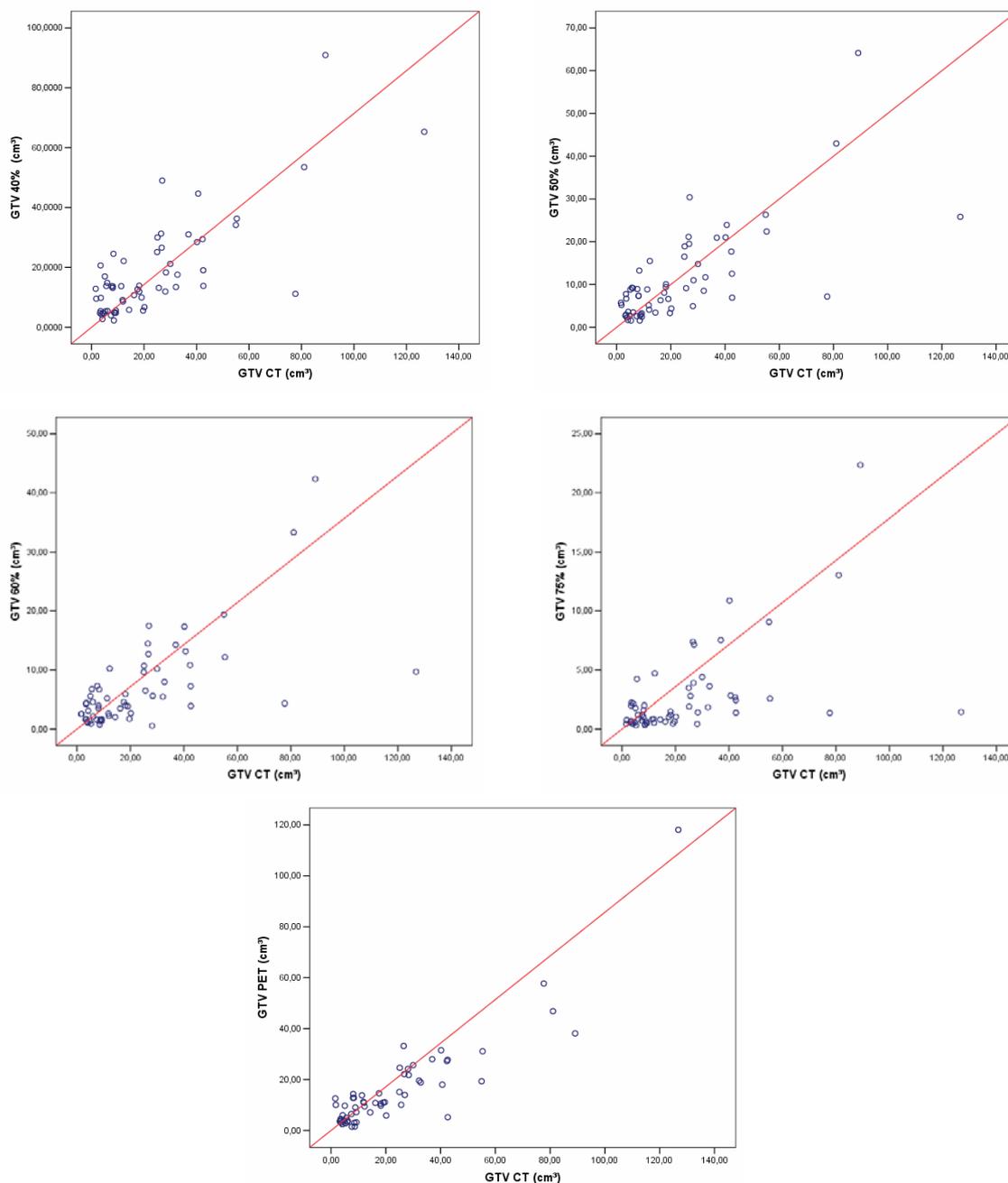


Figura 6 - Gráfico de dispersão da correlação entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

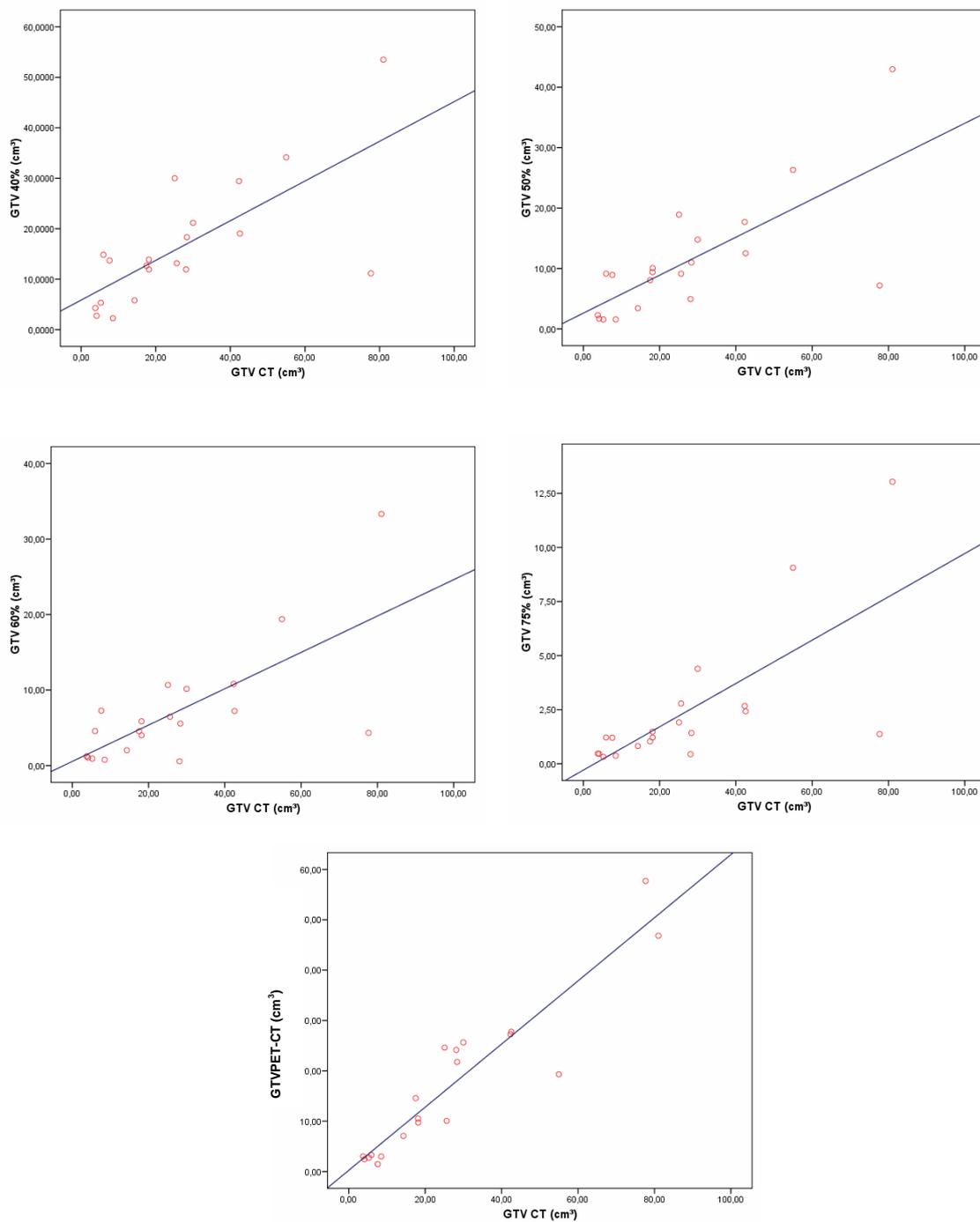


Figura 7 - Gráficos de dispersão da correlação entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

Tabela 5 - Comparação entre os valores do GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

Comparação	Valor de p*
GTV40% vs GTV-CT	>0,05
GTV50% vs GTV-CT	<0,001
GTV60% vs GTV-CT	<0,001
GTV75% vs GTV-CT	<0,001
GTVPET-CT vs GTV-CT	>0,05

*comparações múltiplas pelo teste de Dunn.

Tabela 6 - Comparação entre os valores do GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

Comparação	Valor de p*
GTV40% vs GTV-CT	>0,05
GTV50% vs GTV-CT	<0,01
GTV60% vs GTV-CT	<0,001
GTV75% vs GTV-CT	<0,001
GTVPET-CT vs GTV-CT	>0,05

*comparações múltiplas pelo teste de Dunn.

As Tabelas 5 e 6 mostram a comparação entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT com o GTV-CT através das comparações múltiplas pelo teste de Dunn. Verifica-se em ambas as tabelas que o

GTV50%, GTV60%, GTV75% mostraram diferenças significativas em relação ao GTV-CT.

Por outro lado, verifica-se que o GTVPET-CT não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao GTV-CT ($p>0,05$).

Da mesma maneira, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre o GTV40% e o GTV-CT ($p>0,05$).

Tabela 7 - Número e porcentagem das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT no total das 60 lesões. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

Variável	Direção			
	negativa		positiva	
	n	%	n	%
GTVCT-GTV40%	24	40,0	36	60,0
GTVCT-GTV50%	11	18,3	49	81,7
GTVCT-GTV60%	6	10,0	54	90,0
GTVCT-GTV75%	--	--	60	100,0
GTVCT-GTVPETCT	14	23,3	46	76,7

Tabela 8 – Número e porcentagem das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT nas 20 lesões não tratadas, segundo direção do volume. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

Variável	Direção			
	negativa		positiva	
	n	%	n	%
GTVCT-GTV40%	5	25,0	15	75,0
GTVCT-GTV50%	2	10,0	18	90,0
GTVCT-GTV60%	--	--	20	100,0
GTVCT-GTV75%	--	--	20	100,0
GTVCT-GTVPETCT	--	--	20	100,0

As Tabelas 7 e 8 mostram o número e porcentagem das diferenças entre o GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75% e GTVPET-CT e o GTV-CT segundo direção do volume considerando as 60 lesões totais e as 20 lesões não tratadas.

Avaliar uma variável segundo sua direção significa quantificar esta variável comparativamente a outra de mesma natureza na forma de subtração. Isto significa que podemos evidenciar sempre duas direções: positiva ou negativa. A direção é positiva quando a variável escolhida como padrão, no nosso caso, GTV-CT subtraída das demais variáveis de mesma natureza, resulta num valor positivo, ou seja, GTV-CT é maior que as demais variáveis.

Contrariamente, a direção é negativa quando a variável GTV-CT subtraída das demais variáveis resulta num valor negativo, ou seja, GTV-CT é menor que as demais variáveis.

Como o GTV obtido pela metodologia anatômica através do CT é considerado o padrão-ouro para a definição do GTV, a direção negativa ou positiva significaria superestimar ou subestimar volume relativa e respectivamente ao GTV-CT.

No total das 60 lesões, observa-se que o GTV40% superestima volume em relação ao GTV-CT em 40% das lesões, o GTV50% superestima volume em 18,3% das lesões, o GTV60% superestima volume em 10% das lesões, o GTVPET-CT superestima volume em 23,3% das lesões e o GTV75% subestima volume em relação ao GTV-CT.

De outra forma, o GTV40% subestima volume em relação ao GTV-CT em 60% das lesões, o GTV50% subestima volume em relação ao GTV-CT em 81,7% das lesões, o GTV60% subestima volume em relação ao GTV-CT em 90% das lesões, o GTVPET-CT subestima volume em relação ao GTV-CT em 76,7% das lesões e o GTV75% subestima volume em relação ao GTV-CT em 100% das lesões.

Quando procedemos à análise dos GTVs dos tumores que não foram submetidos a nenhum tipo de tratamento, constatamos que o GTV40% superestima volume em relação ao GTV-CT em 25% das lesões, o GTV50% superestima volume em 10% das lesões e o GTV60%, GTV75% e o GTVPET-CT subestimam volume em relação ao GTV-CT.

De outra forma, o GTV40% subestima volume em relação ao GTV-CT em 75% das lesões, o GTV50% subestima volume em relação ao GTV-CT em 90% das lesões, o GTV60% subestima volume em relação ao GTV-CT em 100% das lesões, o GTVPET-CT subestima volume em relação ao GTV-CT em 100% das lesões e o GTV100% subestima volume em relação ao GTV-CT em 100% das lesões.

Tabela 9 - Valores do GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT, GTV-CT e SUV máximo obtidos do total das 60 lesões tratadas e não tratadas. Hospital A.C. Camargo – Fundação Antônio Prudente, 2009.

LESÃO	GTV 40%	GTV 50%	GTV 60%	GTV 75%	GTV PET-CT	GTV CT	SUVMÁX	TUMOR
LESÃO 1	19,04	12,52	7,23	2,42	27,76	42,55	9,65	NASOFARINGE
LESÃO 2	2,27	1,57	0,77	0,37	2,99	8,5	5,88	NASOFARINGE
LESÃO 3	31,28	21,14	14,45	7,38	33,18	26,52	5,13	AMIGDALA
LESÃO 4	29,43	17,69	10,81	2,67	27,26	42,31	5,3	LINGUA
LESÃO 5	4,28	2,27	1,23	0,47	3,01	3,79	3,9	LINGUA
LESÃO 6	9,53	5,2	2,58	0,77	10,04	1,76	5,57	AMIGDALA
LESÃO 7	5,39	2,94	1,74	0,7	4,11	3,43	3,8	AMIGDALA SEIO
LESÃO 8	4,63	2,73	1,34	0,55	3,86	4,82	4,15	PIRIFORME SEIO
LESÃO 9	4,96	2,99	1,63	0,68	9,02	8,86	4,05	PIRIFORME
LESÃO 10	22,12	15,49	10,21	4,7	9,44	12,24	6,6	LINGUA
LESÃO 11	26,58	19,49	12,67	3,89	22,11	26,73	6,24	LINGUA
LESÃO 12	5,56	3,31	1,74	0,65	11,08	19,64	7,34	LARINGE
LESÃO 13	13,66	7,36	3,95	1,61	14,31	8,1	3,93	HIPOFARINGE
LESÃO 14	3,97	2,59	1,61	0,72	6,43	7,4	5,55	HIPOFARINGE
LESÃO 15	13,87	9,39	5,87	1,48	10,52	18,14	6,07	FOSSA NASAL
LESÃO 16	13,15	9,13	6,47	2,78	10,07	25,62	10,8	AMIGDALA
LESÃO 17	5,32	1,57	0,92	0,32	2,75	5,26	7,14	AMIGDALA
LESÃO 18	6,71	4,37	2,69	1,05	5,85	20,15	9,66	LARINGE
LESÃO 19	17,56	11,7	7,95	3,61	18,85	32,73	10,74	RINOFARINGE MUCOSA JUGAL
LESÃO 20	13,42	8,52	5,43	1,85	19,55	32,14	10,04	
LESÃO 21	25,1	16,5	9,62	3,47	15,1	24,97	11,6	LARINGE

Cont/ Tabela 9

LESÃO 22	13,81	6,91	3,92	1,39	5,2	42,61	3,5	LARINGE
LESÃO 23	16,98	8,81	5,52	1,78	9,7	5,05	3,28	LINGUA
LESÃO 24	4,85	2,7	1,31	0,37	1,55	8,66	2,82	NASOFARINGE
LESÃO 25	13,7	8,94	7,27	1,2	1,47	7,61	2,19	AMIGDALA
LESÃO 26	5,43	3,48	2,18	0,86	3,8	6,09	5,91	FOSSA NASAL
LESÃO 27	20,65	7,75	4,22	1,98	3,55	3,43	5,83	FOSSA NASAL
LESÃO 28	8,61	4,09	2,24	0,53	10,9	11,99	5,24	OROFARINGE
LESÃO 29	9,11	5,14	2,65	0,87	11,22	11,82	3,46	LARINGE
LESÃO 30	10,73	6,31	3,5	0,63	10,81	16,18	9,07	LARINGE
LESÃO 31	9,94	6,61	3,88	0,47	10,97	19,06	11,49	LARINGE
LESÃO 32	11,16	7,18	4,33	1,37	57,71	77,68	7,69	OROFARINGE
LESÃO 33	11,93	4,94	0,57	0,44	24,17	28,12	7,09	OROFARINGE
LESÃO 34	13,72	8,86	5,17	0,83	13,8	11,28	6,66	LINGUA
LESÃO 35	44,64	23,93	13,14	2,82	17,99	40,62	10,24	LINGUA
LESÃO 36	12,66	8,06	4,55	1,03	14,58	17,52	6,54	NASOFARINGE
LESÃO 37	48,98	30,4	17,48	7,14	13,93	26,92	4,13	LINGUA
LESÃO 38	30	18,91	10,67	1,91	24,62	25,09	6,15	LINGUA
LESÃO 39	5,81	3,42	2,04	0,82	7,09	14,3	3,99	NASOFARINGE
LESÃO 40	21,16	14,78	10,16	4,39	25,64	29,98	6,21	NASAL
LESÃO 41	2,74	1,69	1,06	0,46	2,44	4,13	6,16	NASAL SEIO
LESÃO 42	53,5	42,97	33,32	13,04	46,84	81,03	8,43	PIRIFORME
LESÃO 43	4,75	2,69	1,62	0,6	3,54	3,2	4,71	OROFARINGE
LESÃO 44	4,75	3,62	3,11	2,15	5,96	4,24	4,76	LINGUA
LESÃO 45	34,15	26,31	19,39	9,06	19,32	54,97	6,21	LARINGE

Cont/ Tabela 9

LESÃO 46	14,84	9,15	4,57	1,21	3,3	5,96	3,44	LARINGE
LESÃO 47	11,92	10,06	4,01	1,21	9,74	18,18	21,61	OROFARINGE
LESÃO 48	4,82	2,44	1,42	0,53	3,18	9,27	4,02	OROFARINGE
LESÃO 49	9,8	6,69	4,4	2,22	4,51	3,53	4,7	LÍNGUA
LESÃO 50	13,77	9,24	6,71	4,23	4,98	5,59	5,44	NASAL
LESÃO 51	5,59	3,27	1,7	0,51	7,2	9,23	7,57	OROFARINGE
LESÃO 52	24,54	13,25	6,67	2	12,79	8,33	5,56	RINOFARINGE
LESÃO 53	90,93	64,15	42,33	22,35	38,13	89,12	10,54	LÍNGUA
LESÃO 54	31,01	20,94	14,25	7,53	27,99	36,93	14,19	OROFARINGE
LESÃO 55	13,13	7,34	3,52	1,01	12,79	8,04	6,39	OROFARINGE
LESÃO 56	12,85	5,72	2,56	0,45	12,57	1,57	4,56	NASOFARINGE
LESÃO 57	36,29	22,39	12,15	2,56	31,09	55,33	7,39	NASOFARINGE
LESÃO 58	65,29	25,82	9,68	1,45	118,09	126,79	8,06	LINGUA
LESÃO 59	28,45	21,02	17,33	10,88	31,5	40,18	18,55	NASOFARINGE
LESÃO 60	18,32	10,99	5,57	1,42	21,77	28,35	12,75	NASOFARINGE

Tabela 10 - Valores do GTV40%, GTV50%, GTV60%, GTV75%, GTVPET-CT, GTV-CT e SUV máximo obtidos das 20 lesões não tratadas. Hospital A.C. Camargo - Fundação Antônio Prudente, 2009.

LESÃO	GTV 40%	GTV 50%	GTV 60%	GTV 75%	GTVPETCT	GTV CT	SUVMÁX	TUMOR
LESÃO 1	19,04	12,52	7,23	2,42	27,76	42,55	9,65	NASOFARINGE
LESÃO 2	2,27	1,57	0,77	0,37	2,99	8,5	5,88	NASOFARINGE
LESÃO 3	29,43	17,69	10,81	2,67	27,26	42,31	5,3	LINGUA
LESÃO 4	4,28	2,27	1,23	0,47	3,01	3,79	3,9	LINGUA
LESÃO 5	13,87	9,39	5,87	1,48	10,52	18,14	6,07	FOSSA NASAL
LESÃO 6	13,15	9,13	6,47	2,78	10,07	25,62	10,8	AMIGDALA
LESÃO 7	5,32	1,57	0,92	0,32	2,75	5,26	7,14	AMIGDALA
LESÃO 8	13,7	8,94	7,27	1,2	1,47	7,61	2,19	AMIGDALA
LESÃO 9	11,16	7,18	4,33	1,37	57,71	77,68	7,69	OROFARINGE
LESÃO 10	11,93	4,94	0,57	0,44	24,17	28,12	7,09	OROFARINGE
LESÃO 11	12,66	8,06	4,55	1,03	14,58	17,52	6,54	NASOFARINGE
LESÃO 12	30	18,91	10,67	1,91	24,62	25,09	6,15	LINGUA
LESÃO 13	5,81	3,42	2,04	0,82	7,09	14,3	3,99	NASOFARINGE
LESÃO 14	21,16	14,78	10,16	4,39	25,64	29,98	6,21	NASAL
LESÃO 15	2,74	1,69	1,06	0,46	2,44	4,13	6,16	NASAL
LESÃO 16	53,5	42,97	33,32	13,04	46,84	81,03	8,43	SEIO PIRIFORME
LESÃO 17	34,15	26,31	19,39	9,06	19,32	54,97	6,21	LARINGE
LESÃO 18	14,84	9,15	4,57	1,21	3,3	5,96	3,44	LARINGE
LESÃO 19	11,92	10,06	4,01	1,21	9,74	18,18	21,61	OROFARINGE
LESÃO 20	18,32	10,99	5,57	1,42	21,77	28,35	12,75	NASOFARINGE

5 DISCUSSÃO

No nosso estudo procuramos abordar a influência das informações metabólicas provenientes do PET-CT com FDG-18F sobre a definição dos volumes-alvo do PR nos pacientes portadores de TCP.

O GTV-CT, por ser considerado atualmente o padrão-ouro para o planejamento, foi empregado como referência para se compararem os novos padrões de GTVs metabólicos introduzidos com o advento das imagens funcionais do PET-CT com FDG-18F; que são os GTVs 40%, 50%, 60% e 75%, determinados pela metodologia de *threshold* e também o determinado pelo MVQ.

As lesões que estudamos foram separadas em dois grupos, sendo que o primeiro compreende o total das lesões (tratadas e não tratadas) e o segundo lesões ainda não tratadas.

Embora a maior parte dos estudos deste tema tenham até hoje se limitado a lesões não tratadas (HERON et al. 2004; PAULINO et al. 2005; WANG et al. 2006; ASHAMALLA et al. 2007) e, portanto, tecnicamente mais simples de serem delineadas, nosso propósito ao incluirmos as tratadas em nossa casuística associa-se à necessidade de avaliarmos estas ferramentas no universo realista de maior distorção anatômica pós terapêutica cirúrgica e associadas a quimioterapia e/ou radioterapia pregressas que observamos em nossa instituição, e ao mesmo tempo estabelecermos parâmetros para o seu uso clínico também nestas situações.

Assim, os 15 pacientes não submetidos a nenhum tipo de tratamento e os 35 pacientes submetidos a algum tipo de terapia, compreendendo a avaliação de 60 lesões, 20 não tratadas (33,3%) e 40 lesões tratadas (66,7%), demonstraram-se representativos do cotidiano de nossa instituição e por serem ainda predominantemente pertencentes ao sexo masculino, portadores de CEC, estadios III e IV, e por apresentarem-se com a distribuição usual das lesões para esta patologia, adequam-se também aos estudos pregressos do tema. (HERON et al. 2004; PAULINO et al. 2005; WANG et al. 2006; ASHAMALLA et al. 2007).

Quando comparamos os valores de SUV, que em nosso estudo variaram entre 2,19 e 21,61, com os do estudo de Ashamalla, onde o SUV máximo variou entre 4,7 e 23,3, é perceptível que os valores mínimos do SUV por nós encontrado é menor. Esta observação está mais provavelmente relacionada a existência de 18 lesões que não sofreram intervenção cirúrgica (30%) embora tenham sido submetidas a outras intervenções terapêuticas como QTX e/ou RTX, contribuindo assim para a redução dos níveis de metabolismo e portanto de SUV, pois neste grupo 15 (83%) das 18 lesões apresentaram SUVs inferiores a 4,7.

A maior parte dos estudos com pacientes portadores de TCP escolhem a metodologia de *threshold*, fixando o delineamento em 40% do SUV (ERDI et al. 1997; BLACK et al. 2004; DEANTONIO et al. 2008) e 50% do SUV (PAULINO et al. 2004), sendo que a partir da introdução dos simuladores na prática clínica é que se estabeleceu o valor de *threshold* fixo

de 40%, inicialmente aplicado a casos de câncer de pulmão não-pequenas células.

Portanto, baseado nos estudos acima, adotamos os valores de *threshold* de 40% e 50%; os valores de 60% e 75% foram definidos empiricamente, devido à ausência de informações sobre estes dados e o método prático visual qualitativo (MVQ) por ser o mais difundido no PR.

Na totalidade das 60 lesões, as reduções dos volumes-alvo delineados ocorridas em 81,7%, 90% e 100% delas, foram respectivamente associadas à aplicação dos GTV50%, GTV60% e GTV75%; ocorrendo, portanto com o incremento dos valores atribuídos ao *threshold*.

Nas 20 lesões não tratadas, as reduções dos volumes-alvo delineados de 90%, 100% e 100% das lesões; respectivamente associadas a aplicação do GTV50%, GTV60% e GTV75%, contribuíram para a diminuição do campo de tratamento, com potencial redução da cobertura tumoral, comparativamente à CT (padrão-ouro).

A partir destas observações, poderíamos então hipoteticamente pressupor que, na maior parte dos casos, quando o valor de *threshold* estabelecido for igual ou maior que 50%, haverá potencialmente redução e eventual insuficiente cobertura do tecido tumoral visualizado na CT, independente das lesões tiverem sofrido intervenções terapêuticas ou não.

Fundamentando-se nos resultados do nosso estudo, onde os valores de GTV40% e GTVPET-CT não apresentam diferenças estatísticas significativas comparados com o GTV-CT, demonstra-se tornar-se potencialmente aplicável e desejável, o uso do valor de *threshold* (40%) para

automaticamente delinear o planejamento e eventualmente contribuir para se reduzirem as incertezas eventualmente associadas às variações da metodologia de MVQ.

Devido aos comportamentos do GTV40% e do GTVPET-CT não se alterarem, independente da indicação clínica do PR, esta interessante ferramenta testada abre ainda a possibilidade para ser utilizada nas lesões não tratadas em estadió, bem como no conjunto das lesões tratadas e não-tratadas presentes no cotidiano oncológico.

6 CONCLUSÃO

A utilização do PET-CT com FDG-18F altera o volume alvo final dos TCP. A análise dos dados demonstrou serem o GTV40% e o GTVPET-CT aqueles que mais se aproximam dos volumes-alvo delineados convencionalmente.

Os valores de GTV40% e GTVPET-CT demonstraram-se potencialmente aplicáveis para automaticamente delinear o planejamento e eventualmente contribuir para se reduzirem as incertezas eventualmente associadas às variações da metodologia de MVQ.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[Anonymous]. Consensus conference. Magnetic resonance imaging. **JAMA** 1988; 259:2132-8.

Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of FDG-18F PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. **Eur J Nucl Med** 1998; 25:1255-60.

Ahn P, Garg MK. Positron emission tomography/computed tomography for target delineation in head and neck cancers. **Semin Nucl Med** 2008; 38:141-8.

Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. **J Clin Oncol** 1998; 16:1310-7.

Antolak JA, Rosen II. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 44:1165-70.

Anzai Y, Minoshima S, Wolf GT, et al. Head and neck cancer: detection of recurrence with 3-D principal components analysis at dynamic FDG-PET. **Radiology** 1999; 212:285-90.

Armstrong J, Burman C, Leibel S, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy improve the therapeutic ratio of high-dose radiation therapy for lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1993; 26:685-9.

Armstrong J. Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. **Br J Radiol** 1998; 71:587-94.

Ashamalla H, Guirgius A, Bieniek E, et al. The impact of PET/CT in edge delineation of gross tumor volume for head and neck cancers. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 68:388-95.

Bansberg SF, Olsen KD, Gaffey TA. High grade carcinoma of the oral cavity. **Otolaryngol Head Neck Surg** 1989; 100:41-8.

Beckendorf V, Elles S, Madelis G, et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer: clinical target volume delineation in a workshop including radiation oncologist and radiologists [abstract]. **Radiother Oncol** 2000; 56(Supl 1):S39. [Presented at 19th Annual ESTRO Meeting, 2000 Sept 19-23; Istanbul].

Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements. **Nat Rev Cancer** 2004; 4:737-47.

Black QC, Grills IS, Kestin LL, et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 60:1272-82.

Bourland JD, Shaw EG. The evolving role of biological imaging in stereotactic radiosurgery. **Technol Cancer Res Treat** 2003; 2:135-9.

Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 59:78-86.

Biehl KJ, Kong F, Dehdashti F, et al. FDG-18F PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate?" **J Nucl Med** 2006; 47:1808-12.

Brambilla M, Matheoud R, Secco C, et al. Threshold segmentation for PET target volume delineation in radiation treatment planning: the role of target-to-background ratio and target size. **Med Phys** 2008; 35:1207-13.

Caldwell C, Mah K, Ung Y, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18-FDG-hybrid PET fusion. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 51:923-31.

Cazzaniga L, Marinoni M, Bossi A, et al. Interphysician variability in defining the planning target volume in the irradiation of prostate and seminal vesicles. **Radiother Oncol** 1998; 47:293-6.

Chiang JT **Radioterapia conformada para câncer pulmonar: variabilidade interobservadores na definição do volume tumoral macroscópico entre radiologistas e radioterapeutas.** São Paulo; 2006. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. **Int J Radiat Biol Phys** 2003; 57:853-63.

Ciernik IF, Huser M, Burger C. et al. Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 62, 893-900.

Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 31:1141-64.

Conti PS, Lillian DL, Hawley K, et al. PET and FDG-18F in oncology: a clinical update. **Nucl Med Biol** 1996; 23:717-35.

Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. **Radiology** 2004; 233:93-100.

Daisne JF, Sibomana M, Bol A, et al. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. **Radiother Oncol** 2003; 69:247-50.

Dawson B, Trapp RG. **Basic & clinical biostatistics**. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. Interpreting correlation coefficients; p.48.

Deantonio L, Beldi D, Gambaro G, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. **Radiat Oncol** 2008, 3:1748-60.

Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex-sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. **Arch Otolaringol Head Neck Surg** 2000; 126:1457-61.

Drever L, Robinson DM, McEwan A, Roa W. A local contrast based approach to threshold segmentation for PET target volume delineation. **Med Phys** 2006; 33:1583-94.

Eisbruch A, Ship JA, Martel MK, et al. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: techniques and early results. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 36:469-80.

Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 50:695-704.

Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G, Landberg T. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? **Radiother Oncol** 1998; 48:71-7.

El-Bassiouni M, Ciernik IF, Davis JB, et al. FDG-18F PET-CT-based intensity-modulated radiotherapy treatment planning of head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 69:286-93.

Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991a; 21:109-22.

Emami B, Purdy JA, Manolis J, et al. Three-dimensional treatment planning for lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991b; 21:217-27.

Epstein JB, Stevensonmoore P. Periodontal disease and management in patients cancer. **Oral Oncol** 2001; 37:613-9.

Erasmus JJ, Macapinlac HA, Swisher SG. PET imaging in non-small-cell lung cancer. **Cancer** 2007; 110:2155-68.

Erasmus JJ, Munden RF, Truong MT, et al. Preoperative chemo-radiation-induced radiation ulceration in patients with esophageal cancer: a confound factor in tumor response assessment in integrated PET-CT imaging. **J Thorac Oncol** 2006; 1:478-86.

Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using PET. **Radiother Oncol** 2002; 62:51-60.

Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptative positron emission tomography image thresholding. **Cancer** 1997; 80:2505-9.

Faber LA, Benard F, Machtany M, et al. Detection of recurrence head and neck squamous cell carcinoma after radiation therapy with 2- FDG-18F PET. **Laryngoscope** 1999; 109:970-5.

Faria SL, Lisbona R, Stern J, et al. O uso de FDG-PET/TC scan no planejamento da radioterapia em cancer do pulmão não de pequenas células. **Radiol Bras** 2007; 40:345-8.

Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, Cattaneo G, Calandrino R. Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning. **Radiother Oncol** 1998; 47:285-92.

Ford EC, Kinahan PE, Hanlon L, et al. Tumor delineation using PET in head and neck cancers: Threshold contouring and lesion volumes. **Med Phys** 2006; 33:4280-8.

Franzen L, Funegard U, Ericson T. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck: A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. **Eur J Cancer** 1992; 28:457-62.

Geets X, Daisne JF, Arcangeli S, et al. Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: comparison between CT-scan and MRI. **Radiother Oncol** 2005; 77:25-31.

Geets X, Lee J, Anne B, et al. A gradient based-method for segmentating FDG-PET images: methodology and validation. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2007; 34:1427-38.

Gilbeau L, Octave-Prignot M, Loncol T, et al. Comparison of set up accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. **Radiother Oncol** 2001; 58:155-62.

Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 48:1015-24.

Goerres GW, Gustav K, Steinert HC. Why most PET of lung and head and neck cancer will be PET/CT. **J Nucl Med** 2004; 45:66S-71S.

Greco C, Nehmeh S, Shoder H, et al. Comparison of different methods of FDG-PET target volume delineation in the radiotherapy of head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 69:422.

Gregoire V, Bol A, Geets X, Lee J. Is PET-based treatment planning the standard in modern radiotherapy? The head and neck paradigm. **Semin Radiat Oncol** 2006; 16:232-8.

Gregoire V, Haustermans K, Geets X, Roels S, Lonneaux M. PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? **J Nucl Med** 2007; 48:68-77.

Grills ISD, Yan A, Martinez A, et al. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: A comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2003; 57:875-90.

Gronroos T, Bentzen L, Marjamaki P, et al. Comparison of the biodistribution of two hypoxia markers [¹⁸F] FETNIM and [¹⁸F]-FMISO in an experimental mammary carcinoma. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2004; 31:513-20.

Guha C, Alfieri A, Blaufox D, et al. Tumor biology-guided radiotherapy treatment planning: gross tumor volume versus functional tumor volume. **Semin Nucl Med** 2008; 38:105-113.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. **Cell** 2000; 100:57-70.

Hermans R, Feron M, Bellon E, et al. Laryngeal tumor volume measurements determined with CT: a study on intra- and interobserver variability. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 40:553-57.

Heron DE, Andrade RS, Flickinger J, et al. Hybrid PET-CT simulation for radiation treatment planning in head and neck cancers: a brief technical report. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 60:1419-24.

Hong S, Hahn J, Lee J, Bae S, Youn M. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and ^{67}Ga . **Yonsei Med J** 2003; 44:779-86.

Hong TS, Tome WA, Chappell RJ, et al. Variations in target delineation for head and neck IMRT: an international multi-institutional study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 60:157-8.

Hong R, Halama J, Bova D, et al. Correlation of PET SUV and CT window-level thresholds for target delineation in CT-based radiation treatment planning. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 67:720-6.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional e Câncer. **Estimativa /2008 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

Hurkmans C, Borger J, Pieters B, et al. Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 50:1366-72.

[ICRU] International Commission on Radiation Units and Measurements. **Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy**. Bethesda MD: ICRU; 1993. (ICRU Report 50).

[ICRU] International Commission on Radiation Units and Measurements. **Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy** (supplement to ICRU Report 50). Bethesda. MD: ICRU; 1999. (ICRU Report 62).

Israel O, Kuten A. Early detection of cancer recurrence: FDG-18F PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care. **J Nucl Med** 2007; 48:28-35.

Jaffray DA, Yan D, Wong JW. Managing geometric uncertainty in conformal intensity-modulated radiation therapy. **Semin Radiat Oncol** 1999; 9:4-19.

Jarrit PH, Carson KJ, Hounsell AR, et al. The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning. **Br J Radiol** 2006; 79:27-35.

Je SK, Ahn MI, Park YH. Detection of a small lung cancer hidden in pneumoconiosis with progressive massive fibrosis using FDG-18F PET/CT. **Clin Nucl Med** 2007; 32:247-48.

Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. **Support Care Cancer** 2003; 11:207-25.

Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, et al. Implications of FDG-18F PET on management of carcinoma of unknown primary in head and neck: a Danish cohort study. **Laryngoscope** 2002; 112:2009-14.

Juweid ME, Cheson BD. Current concepts: positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. **N Engl J Med** 2006; 354:496-507.

Kim MK, Ryu JS, Kim SB, et al. Value of complete metabolic response by FDG-18F PET in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. **Eur J Cancer** 2007a; 43:1385-91.

Kim SY, Lee SW, Nam SY, et al. The feasibility of FDG-18F PET scans 1 month after completing radiotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck. **J Nucl Med** 2007b; 48:373-8.

Klopp AH, Chang JY, Tucker SL, et al. Intrathoracic patterns of failure for non-small-cell lung cancer with PET/CT defined target delineation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 69:1405-16.

Kluetz PG, Meltzer CC, Villemange VL, et al. Combined PET/CT imaging in oncology: impact on patient management. **Clin Positron Imaging** 2000; 3:223-30.

Kubota R, Kubota K, Yamada S, et al. Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of FDG-18F uptake. **J Nucl Med** 1994; 35:104-12.

Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous cell carcinoma. **J Nucl Med** 1995; 36:1747-57.

Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53:12-22.

Lee YK, Cook G, Flower MA, et al. Addition of FDG-18F scans to radiotherapy planning for thoracic lymphoma. **Radiother Oncol** 2004; 73:277-83.

Ling CC, Humm J, Larson S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 47:551-60.

Mah D, Chen CC. Image guidance in radiation oncology treatment planning: the role of technologies on the planning process. **Semin Nucl Med** 2008; 38:114-8.

Mah K, Caldwell CB, Ung UC, et al. The impact of (18) FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: A prospective study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 52:339-50.

Macapinlac H. Clinical applications of positron emission tomography /computed tomography treatment planning. **Semin Nucl Med** 2008; 38:137-40.

Mackay B, Ordonez NG. The role of the pathologist in the evaluation of poorly differentiated tumors. **Semin Oncol** 1982; 9:396-415.

Mac Manus M. Role of PET-CT in the optimization of thoracic radiotherapy. **Lung Cancer** 2005; 49:74-5.

Million RR, Cassisi NJ. **Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach**. Philadelphia: Lippincott; 1994. General principles for treatment of cancers in the head and neck: radiation therapy; p.77-90.

Miller TR, Grigsby PW. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53:353-9.

Moran JM, Elshaikh MA, Lawrence TS. Radiotherapy: what can be achieved by technical improvements in dose delivery? **Lancet Oncol** 2005; 6:51-8.

Mutic S, Grigsby PW, Low DA, et al. PET-guided three-dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 52:1104-10.

Nestle U, Kremp S, Kirsch CM, et al. Comparison of different methods for delineation of FDG-18F PET positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. **J Nucl Med** 2005; 46:1342-8.

Nishioka T, Shiga T, Shirato H, et al. Image fusion between FDG-18F PET e MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002; 53:1051-7.

Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 59:4-5.

Paulino AC, Koshy M, Howell R, et al. Comparison of CT and FDG-PET defined gross tumour volume in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 61:1385-92.

Pellizzon ACA. Radioterapia em tumores da cabeça e pescoço. In: Kowalski LP, Guimarães GC, Salvajoli JV, Feher O, Antoneli CBG, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3 ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2006. p.438-55.

Perez CA. The critical need for accurate treatment planning and quality control in radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1977; 2:815-8.

Perez CA, Stanley K, Grundy G, et al. Impact of irradiation technique and tumour control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. **Cancer** 1982; 50:1091-9.

Perez CA. Perspectivas futuras em radioterapia (para o século XXI). In: Salvajoli JV, Souhani L, Faria SL, editores. **Radioterapia em oncologia**. São Paulo: MEDSI; 1999. p.19-33.

Phelps ME. PET: the merging biology and imaging into molecular imaging. **J Nucl Med** 2000; 41:661-81.

Podoloff DA, Macapinlac HA. PET and PET-CT in management of the lymphomas. **Radiol Clin North Am** 2007; 45:689-96.

Price PM, Jones T. The role of PET scanning in radiotherapy. **Br J Radiol** 2005; 28:2-4.

Rasch C, Steenbakkers R, van Herk M. Target definition in prostate and head and neck cancer. **Semin Radiat Oncol** 2005; 15:136-45.

Riegel AC, Berson AM, Destian S, et al. Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET-CT fusion. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 65:726-32.

Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. **Radiology** 2004; 231:305-32.

Schinagl D, Vogel W, Hoffmann A, van Dalen JA, et al. Comparison of 4 segmentation tools for FDG-PET based target volume definition in head and neck cancer. **Radiother Oncol** 2006; 81:496.

Schinagl D, Vogel WV, Hoffmann AL, et al. Comparison of five segmentation tools for 18 F-Fluoro-Deoxyglucose-Positron emission tomography-based target volume definition in head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 69:1282-9.

Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HWD. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. **Eur J Nucl Med Mol Imag** 2003; 30:1419-37.

Schoder H, Yeung HW, Gonen M, et al. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. **Radiology** 2004; 231:65-72.

Schoder H, Ong SC. Fundamentals of molecular imaging: rationale and applications with relevance for radiation oncology. **Semin Nucl Med** 2008; 38:119-28.

Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, et al. FDG PET-CT imaging for preradiotherapy staging of head and neck squamous cell carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 61:129-36.

Schweiger JW. Oral complications following radiation therapy: A five-year retrospective report. **J Prosthet Dent** 1987; 58:78-82.

Sobin LH, Wittekind Ch. **TNM Classificação dos tumores malignos**. 6 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004.

Sonis ST, Sonis AL, Liberman A. Oral Complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. **J Am Dent Assoc** 1978; 97:468-72.

Steenbakkens R, Duppen J, Fitton I, et al. Observer variation in delineation of nasopharyngeal carcinoma for radiotherapy: a 3-D analysis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 60:S160-1.

Steenbakkens R, Duppen J, Fitton I, et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a 3-D analysis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 64:435-48.

Stupp R, Weichselbaum RR, Vokes EE. Combined modality therapy of head and neck cancer. **Semin Oncol** 1994; 21:349-58.

Tai P, Van Dyk J, Yu E, Battista J, Stitt L, Coad T. Variability of target volume delineation in cervical oesophageal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42:277-88.

Urie MM, Goitein M, Wong JW, et al. The role of uncertainty analysis in treatment planning. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991; 21:91-107.

Van de Steene J, Linthout N, de Mey J, et al. Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability. **Radiother Oncol** 2002; 62:37-49.

Van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by (18) FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 61:649-55.

Vanuytesel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, et al. The impact of FDG PET lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. **Radiother Oncol** 2000; 55:317-24.

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. **Oral Biol Med** 2003; 14:199-212.

Wahab S, Mutic S, Grigsby PW, et al. A treatment planning study comparing HDR and AGIMRT for cervical cancer. **Med Phys** 2004; 31:734-43.

Wang D, Schultz CJ, Jursinic PA, et al. Initial experience of FDG PET-CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 65:143-51.

Weiss E, Richter S, Krauss T, et al. Conformal radiotherapy planning of cervix carcinoma: differences in the delineation of the clinical target volume: a comparison between gynaecologic and radiation oncologists. **Radiother Oncol** 2003; 67:87-95.

Winn DM, Blot WJ, Austin DF, et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. **Cancer Res** 1991; 51:3044-71.

Yamamoto M, Nagata Y, Okajima K, et al. Differences in target outline delineation from CT scans of brain tumours using different methods and different observers. **Radiother Oncol** 1999; 50:151-6.

Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. **Breast Cancer Res Treat** 2008; 109:417-26.

Yaremko B, Riauka T, Robinson D, et al. Threshold modification for tumour imaging in non-small cell lung cancer using PET. **Nucl Med Comm** 2005; 26:433-40.